



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

TESIS DOCTORAL

***MODULACIÓN MEDIANTE EJERCICIO FÍSICO DE LA
EXPRESIÓN DE RECEPTORES Fc GAMMA Y MOLÉCULAS
DE ADHESIÓN ENDOTELIAL, EN ADULTOS JÓVENES CON
DIAGNOSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME METABÓLICO***

Gabriel Fornieles González

AÑO, 2009



Prof. Manuel Rosety Rodríguez, Doctor en Medicina con Mención Europea por la Universidad de Cádiz y Constanza Fornieles González Doctora en Ciencias por la Universidad de Granada,

Certifican que:

D. GABRIEL FORNIELES GONZÁLEZ ha realizado con total aprovechamiento la Tesis Doctoral titulada *“MODULACIÓN MEDIANTE EJERCICIO FÍSICO DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES Fc GAMMA Y MOLÉCULAS DE ADHESIÓN ENDOTELIAL, EN ADULTOS JÓVENES CON DIAGNOSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME METABÓLICO”* la cual reúne todos los requisitos académicos necesarios para su defensa pública.

Y para que así conste lo firman en Cádiz a veinticinco de Marzo de dos mil nueve.

Prof. Dr. Manuel Rosety Rodríguez Dr^a. Constanza Fornieles González

ÍNDICE

I. Antecedentes y estado actual del tema	1
II. Utilidad práctica, hipótesis de trabajo y objetivos	21
III. Material y metodología	25
IV. Resultados	37
V. Discusión	52
VI. Conclusiones	70
VII. Referencias	71

AGRADECIMIENTOS

Al mirar atrás para poder escribir estas líneas de agradecimiento me di cuenta que para dar la gracias de este trabajo tenía que darlas a todos aquellos que han hecho posible que hoy este aquí, porque si algo he aprendido es que cada uno es el producto de las vivencias en cada una de las facetas de la vida. Lo que se vive en la familia, con los amigos, en el amor y el trabajo, te hacen ser tal y como eres, te motiva o te hace retroceder, te ayuda o te destruye. Por esto, yo quiero dar las gracias a todos los que a lo largo de mi vida han hecho que mi resultado sea este.

Pero sin duda hay personas cuya importancia es mucho mayor y a las que les debo mucho más y por ello quiero dedicarles estas otras líneas de agradecimiento.

En primer lugar es inevitable pensar en mis padres, a los que nunca les podré agradecer lo suficiente haberme dado la oportunidad de realizarme profesionalmente y haberme permitido realizar mis estudios en esta universidad. A ti mamá, por darme la vida. A ti papa, por apoyarme en las decisiones mas importantes de mi vida.

A mi hermana Constanza por sus consejos, que a pesar de que crea que no escucho intento seguir a ciegas y que me han reportado tantas alegrías.

A mi hermana Mercedes por estar siempre ahí, en los buenos pero también en los malos y peores momentos de mi vida, por apoyarme siempre, por entenderme, por todos los momentos que hemos vivido juntos... por ser mi "alma melliza".

A Cruz, por todo tu cariño y apoyo, por enseñarme tantas cosas y dejarme formar parte de tu vida, por tu amistad, un regalo en los tiempos que corren.

A Evelio, por esos momentos compartidos que tanto nos han hecho crecer, por tener siempre esa mano tendida y por hacerme reir como nadie.

A mis médicos favoritos: Emilio (eres único), Crisi e Isabela (por el mejor año de mi vida), Anabel (eres solo bondad), Tere (por ese punto de complicidad) con los que he compartido las delicias y los sinsabores de la vida y los estudios.

Pero si hay alguien que ha hecho que esto sea posible es Manolo, a quien tengo que agradecer su paciencia y esfuerzo, haciendo de éste también su proyecto. Por creer en mi y brindarme la oportunidad de formar parte de tantas "aventuras", enseñándome que la calidad humana es la clave del trabajo diario. Sin duda tus alumnos tienen suerte de tenerte como profesor, por favor no cambies eso. Gracias por todo.

Por último dar las gracias a todo el que haya dedicado un poco de su tiempo en leer este trabajo.

A todo el que pelea de manera inagotable por conseguir sus sueños.
A todos los que luchan por sus derechos individuales y colectivos.
A los que buscan LA FELICIDAD.



I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

A. SÍNDROME METABÓLICO: ACTUALIZACIÓN Y PUESTA AL DÍA.

Desde un punto de vista histórico, el concepto de síndrome metabólico es muy reciente. Concretamente se atribuye a Hanefeld, quién en la década de los 70 lo define como un síndrome caracterizado por obesidad troncular, dislipemia, intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, hipercoagulación, esteatosis hepática, calculos biliares, osteoporosis y alta incidencia de enfermedades cardiovasculares (Hanefeld, 1997).

Poco tiempo después, a mediados de los años 80, Reaven lo denominó como Síndrome X, prestando gran importancia a la resistencia a la insulina propia de estos pacientes, coincidiendo con una época en la que esta entidad cobró cada vez mayor importancia (Reaven 1988).

En la actualidad se acepta ampliamente que insulino-resistencia y síndrome metabólico no son exactamente sinónimos. También existe acuerdo al considerar que se trata de un proceso complejo, de origen multifactorial. No sólo se ha descrito su posible carácter poligénico, entre otros factores, también se ha asociado a obesidad de tipo central o abdominal, dieta rica en grasas saturadas, sedentarismo, etc. entre otros elementos propios del estilo de vida occidental. Últimamente está cobrando especial importancia el papel del estrés psicosocial en su etiopatogenia al haberse descrito una fuerte asociación entre éste y el

patrón de distribución central o abdominal de la grasa corporal (Chandola et al. 2006).

En lo que ya no existe tal acuerdo es a la hora de establecer sus criterios diagnósticos, encontrándose en la literatura especializada diversas propuestas como las publicadas por la WHO (World Health Organization), el grupo EGIR (European Group for the study of the Insulin Resistance) y el North American Program for the Detection, Evaluation and Treatment of the High Blood Cholesterol in Adults (ATP-III, Adult Treatment Panel III).

Así las cosas, mientras para la WHO (No Autores 2002) y el grupo EGIR (No Authors, 1999) el diagnóstico descansa sobre un doble pilar formado por la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, los responsables del Adult Treatment Panel III (No Authors, 2001; Grundy et al. 2004) recurren a otros criterios, concretamente proponen variables cineantropométricas (fundamentalmente el perímetro de la cintura) y de laboratorio (colesterol-HDL; triglicéridos; glucemia) menos costosas y complejas que las anteriores con vistas a garantizar su determinación en cualquier centro asistencial y no sólo en Centros Hospitalarios de Referencia.

La obesidad ya no es una epidemia que afecte fundamentalmente a los norteamericanos por su estilo de vida (Lucas et al. 2004), sino que cada vez son más los estudios que nos revelan una situación similar en nuestro entorno más cercano (Martínez et al, 2004). De ahí que nos parezca de gran acierto el título del trabajo publicado por Hayes et al. (2005) en el que al tratar este problema de primera magnitud se habla

directa y holísticamente de *Homo sapiens* moderno. Con respecto al síndrome metabólico merece ser puntualizado que más importante que el porcentaje de masa grasa corporal, es su distribución, habiéndose relacionado como acabamos de avanzar con la distribución de tipo central o abdominal.

En lo que a su epidemiología se refiere, la prevalencia del síndrome metabólico en Europa se estima en un 23% en hombres (variando en un rango del 7% al 33% según la edad) y de un 12% en mujeres (variando en un rango del 5 al 22% según la edad) (EGIR, 2002). En Estados Unidos, el clásico estudio NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) refirió una prevalencia general del 22.8% en hombres y de 22.6% en mujeres. Si atendemos al censo del año 2000, estos datos epidemiológicos sugieren que hasta un total de 47 millones de norteamericanos presentarían dicha patología (Ford et al. 2002).

En España la situación es similar a la del resto de países occidentales, con una prevalencia media del 19.3% de su población. Los datos derivados de la población española nos permiten hacer dos consideraciones respecto a su distribución por edad y sexo. Por un lado, y como ocurre en otros países de nuestro entorno, la prevalencia aumenta conforme aumenta la edad del grupo poblacional estudiado. Por otro, a diferencia de lo que ocurre en Europa, no se han descrito grandes diferencias entre sexos, como si se describió para el caso americano (Alegría et al. 2005; Alvarez-León et al. 2003; Serrano 2005).

A todo esto habría que añadir que las personas con síndrome metabólico tienen una probabilidad tres veces mayor de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular y dos veces mayor de morir por estas causas que las personas que no lo padecen (Isomaa et al. 2002; Dunstan et al. 2002).

Precisamente, el impacto negativo que este síndrome tiene para la salud de las personas que lo padecen junto con el elevado coste que supone para los sistemas públicos de salud, justificarían que cada vez se le preste más importancia en la literatura especializada por parte de toda la comunidad científica (Ramos et al. 2001).

En consecuencia, identificar a las personas con síndrome metabólico es un imperativo, no sólo deontológico sino también económico, que no se debe soslayar.

En esta misma línea argumental, el diagnóstico a tiempo de esta afección permitiría aplicar intervenciones tempranas para propiciar cambios a estilos de vida más saludables, así como tratamientos preventivos que reduzcan la morbi-mortalidad asociada a dicho proceso.

Así las cosas, una persona padece el síndrome metabólico si además de obesidad centroabdominal presenta uno de los siguientes signos:

- elevación de triglicéridos plasmáticos (≥ 150 mg/dL ó 1,7 mmol/L) u observación de algún tratamiento específico para su control
- bajas concentraciones plasmáticas de colesterol ligado a lipoproteínas

de alta densidad (HDL) (< 40 mg/dL ó $1,03$ mmol/L en hombres y < 50 mg/dL ó $1,29$ mmol/L en mujeres) u observación de algún tratamiento específico para su control

- hipertensión arterial (presión sistólica ≥ 130 mm de Hg ó diastólica ≥ 85 mm de Hg), u observación de un tratamiento con antihipertensivos
- diagnóstico previo de diabetes tipo 2 o hiperglucemia en ayunas (glucosa ≥ 100 mg/dL ó $5,6$ mmol/L). En este caso se recomienda realizar la prueba oral de tolerancia a la glucosa, aunque no es imprescindible para diagnosticar este síndrome.

B. MEDIADORES PROINFLAMATORIOS

Al hacer una revisión actualizada de la literatura especializada se observa que un gran número de patologías responsables de una alta morbimortalidad comparten desde el punto de vista fisiopatológico un marcado estatus proinflamatorio.

Muchas de éstas son de origen infeccioso (Oberholzer et al. 2006; Kimura et al. 2006), autoinmune (Okosieme et al. 2006) e incluso en casos de inmunodeficiencia (Jones et al. 2005; Rose et al. 2006). Asimismo se ha estudiado el comportamiento de estas citocinas proinflamatorias a nivel de aparato respiratorio, fundamentalmente relacionado con el asma bronquial (Denate et al. 2006) y con el aparato digestivo, especialmente con la enfermedad inflamatoria intestinal (Pena et al. 2006).

Con respecto a la patología neurológica ha ocurrido algo parecido en los últimos años. Así pues, son numerosos los trabajos publicados que asocian la producción de citocinas proinflamatorias con procesos

neurodegenerativos en general y con la enfermedad de Alzheimer en particular (Maccioni et al. 2001). Precisamente, en este mismo año, Weisman et al. (2006) refieren no sólo su importancia desde un punto de vista etiopatogénico sino que van más allá y proponen a estos marcadores proinflamatorios como dianas sobre las que actuar para detener la progresión de la enfermedad. De hecho, los datos epidemiológicos sugieren que el consumo habitual de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) reduce el riesgo de padecer esta enfermedad así como enlentece su progresión en caso de aparecer ésta (Halliday et al. 2000; Townsend y Patricio, 2005).

Más recientemente han cobrado especial importancia en la patología cardiovascular. De hecho, en la actualidad han aparecido numerosos estudios en la literatura especializada en los que mediadores proinflamatorios parecen desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis, proceso patológico que subyace a gran parte de las enfermedades cardiovasculares, entre ellas la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (Libby et al. 2003; Ross, 1999).

Siguiendo la clásica teoría de respuesta a la agresión como origen de la aterosclerosis (Ross y Glomset 1976), en la actualidad se acepta que la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (ox-LDL) es uno de los estímulos claves en la aparición de la placa de ateroma (Mironova et al. 1996; Tsimikas et al. 2003). En concreto, la unión de estas partículas a proteoglicanos de las células endoteliales y musculares lisas de la íntima de los vasos, conduciría a su disfunción, estimulándose a su vez la síntesis de moléculas de adhesión celular y vascular (sICAM; sVCAM), la

Proteína 1 Quimiotáctica de Monocitos (MCP-1) así como del Factor Estimulador de Colonia del Macrófago (MSCF), facilitando la adherencia de los monocitos al endotelio, que seguidamente atravesarán para diferenciarse en macrófago (Ross, 1995).

Los macrófagos disponen de diferentes receptores scavenger para el reconocimiento e internalización de las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL) como el SR-A y el SR-B1. Sin embargo estos receptores presentan una regulación negativa respecto a las lipoproteínas modificadas de tal manera que continuarán fagocitando estas partículas mientras existan en el medio extracelular hasta convertirse en células espumosas (Peiser y Gordon 2001).

Por otro lado cabe destacar la existencia de auto-anticuerpos IgG específicos frente a epitopos de las oxLDL formando inmunocomplejos (oxLDL-IC) que serán finalmente aclarados por los macrófagos mediante receptores Fc- γ R, fundamentalmente de tipo RI, aunque también RII y RIII. A pesar de ser responsables de un menor porcentaje de la fagocitosis total de las ox-LDL que los receptores scavenger, parecen desempeñar un papel crucial en la cascada inflamatoria aterogénica (Calverley et al. 2004). Además, las diferencias inter-individuales observadas en la expresión basal de los receptores Fc- γ R podrían contribuir a explicar la diferente evolución clínica de la aterosclerosis en sujetos con iguales factores de riesgo (Eckel et al. 2002).

En este sentido, se ha demostrado que la internalización de estas partículas mediante el receptor Fc- γ R, fundamentalmente el subtipo RI, implicará desde un punto de vista fisiopatológico no solo su

transformación en células espumosas sino también su activación y la de linfocitos T (CD4+ y CD8+), que se traduce en la liberación de citokinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6) y reactantes de fase aguda (PCR) que en su conjunto contribuirán no solo al inicio, sino también, a la progresión y perpetuación de la lesión aterosclerótica, y que en consecuencia, se aceptan como predictores de eventos cardiovasculares agudos en la práctica clínica (Blake et al. 2002; Huang et al. 1999).

Entre éstas, se encuentran las interleukinas (IL-1 y IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF- α) (Wang et al. 2004), el interferón gamma (IFN- γ), el fibrinógeno (Robinson et al. 2004), y la proteína C-reactiva ultrasensible (uPCR) (Ridker et al. 2003). Estas moléculas son marcadores inflamatorios y en líneas generales se aceptan como predictores de eventos cardiovasculares agudos en la práctica clínica .

A la vista de todo lo anteriormente expuesto parece evidente la necesidad de seguir trabajando para reducir los niveles de mediadores proinflamatorios. Para tal fin, se han diseñado diversas estrategias fundamentalmente basadas en medidas farmacológicas o relacionadas con el estilo de vida de estas personas, prestando gran atención entre estas últimas a las medidas dietéticas.

A modo de ejemplo, al hacer una revisión de la literatura se observa que la administración de estatinas como la atorvastatina, a razón de 20-40 mg/ día durante 8 semanas reduce significativamente los niveles séricos de citokinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) así como de reactantes de fase aguda como proteína C reactiva (PCR) en adultos con hipercolesterolemia. Este hallazgo justificaría al menos en parte, el efecto

beneficioso de las estatinas en el inicio y progresión de la placa de aterosclerosis (Ascher et al. 2004).

Estos resultados coinciden con los publicados con anterioridad por Rezaie-Majd et al. (2002) en los que otra estatina, la simvastatina, también reducía de manera estadísticamente significativa la expresión de IL-6 e IL-8 y de la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) en monocitos de pacientes hipercolesterolémicos.

En el otro extremo, Wiklund et al. (2005) no encontraron diferencias significativas tras la administración de simvastatina en los niveles de marcadores proinflamatorios.

Sea como fuere, los mecanismos que subyacen al efecto antiinflamatorio de las estatinas aún no ha sido establecidos y aceptados de manera unánime, distinguiendo entre ellos la mejora del perfil lipídico sérico o incluso una mejora del metabolismo redox (Tedeschi y Mallat, 2001). Por consiguiente, futuros estudios en esta línea de investigación son necesarios.

La dieta ha sido otra herramienta utilizada para mejorar el comportamiento de los mediadores proinflamatorios. Así, la ingesta de fibra y antioxidantes naturales procedentes de frutas y verduras junto a un escaso consumo de azúcares refinados y grasas saturadas, puede reducir de manera significativa los niveles de citocinas proinflamatorias y/o aumentar los niveles de las antiinflamatorias (Chrysoschoou et al. 2004; Sanchez-Moreno et al. 2003; Trichopoulou et al. 2003). E incluso

mejores resultados se obtienen cuando se combinan medidas dietéticas y un mayor nivel de actividad física (Fredikson et al. 2004).

En el otro extremo existen trabajos como el publicado por Michaelsen et al. (2006) en el que la dieta mediterránea no redujo los niveles de mediadores proinflamatorios en pacientes con enfermedad coronaria, e incluso existen originales con resultados contradictorios donde la combinación de dieta y actividad física regular reducen los niveles de reactantes de fase aguda como la PCR y no así de citokinas proinflamatorias como la IL-6 en un grupo de 40 mujeres obesas de entre 25-35 años (Dvorakova-Lorenzova et al. 2006).

Probablemente sea la práctica regular de actividad física la estrategia que menos atención ha recibido en este contexto, y lo que es igualmente preocupante: la que está disponible en la literatura, muestra a veces resultados contradictorios a pesar de utilizar idénticos parámetros y procedimientos técnicos de identificación.

Así las cosas, autores como Balagopal et al. (2005), Kondo et al. (2006) han referido cómo la actividad física regular de tipo aeróbico mejoraba los niveles séricos de mediadores proinflamatorios como TNF- α , IL-6 o PCR en jóvenes sanos. Por el contrario, las mejoras referidas por Barbeau et al. (2002) y Nassis et al. (2005) tras un programa de entrenamiento no fueron estadísticamente significativas. E incluso, el ejercicio extenuante de manera puntual no solo no consigue mejoras del estatus proinflamatorio sino que podría empeorarlos (Hirose et al. 2004; Minetto et al. 2005), lo que podría explicarse, al menos en parte, por el tipo de ejercicio e intensidad programados.

La mayoría de estos trabajos se han centrado en la monitorización de las principales citokinas proinflamatorias: el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y las interleukinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6), entre otras (Homma, 2004; Kruth, 2001). Similar atención han recibido los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, ceruloplasmina, entre otros.

Por otra parte, escasa atención han recibido las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y vascular-celular (VCAM), responsables de la activación endotelial, que favorecen la adhesión de los polimorfonucleares a las células endoteliales y la consiguiente trans migración iniciando y/o perpetuando la reacción inflamatoria a ese nivel. En concreto, éste mecanismo fisiopatológico ha sido ampliamente estudiado en el caso de la aterosclerosis, por su importancia en el origen y progresión de la placa de ateroma (Libby et al. 2002).

C. COMPOSICIÓN CORPORAL Y DISTRIBUCIÓN DE MASA GRASA

La cineantropometría, que etimológicamente deriva del griego Kinein (moverse), Anthropos (hombre) y Metrein (medir), es una disciplina dedicada al estudio de la composición corporal, somatotipo y proporcionalidad que cada vez despierta mayor interés entre los profesionales de la medicina y ciencias aplicadas al deporte.

Sin lugar a dudas, el estudio de la composición corporal es el más frecuente, ya sea utilizando modelos bicompartimentales (masa grasa y masa magra), tetracompartimentales (masa grasa, masa muscular, masa

ósea, masa residual) o pentacompartimentales (masa piel, masa grasa, masa muscular, masa ósea y masa residual).

Mientras que en la población general es la masa grasa la que recibe mayor atención por su correlación con el estado general de salud (por exceso en obesos o por defecto en trastornos alimentarios como la anorexia), entre los deportistas las modificaciones del componente muscular son las de mayor interés, especialmente para sus entrenadores que lo tratan de correlacionar con el rendimiento deportivo.

A la hora de estudiar la composición corporal podemos encontrar múltiples enfoques metodológicos, lo que sugiere que ninguno de ellos goza de una aceptación unánime por parte de la comunidad científica.

De manera más detallada, disponemos de métodos directos e indirectos. Los primeros se basan en la disección de los distintos tejidos por lo que quedan limitados exclusivamente a los cadáveres. En este sentido, los estudios realizados en la década de los 80, por un lado en la Universidad Libre de Bruselas por Drinkwater y Martín con 25 cadáveres de ambos sexos y con edades comprendidas entre los 55 y 94 años y por otro, en la Simon Frazer University por Kerr, son un referente a nivel internacional de mayor relevancia que las disecciones realizadas por Bischoff y Von Liebig en el S. XIX. De hecho han permitido validar otros métodos más recientes.

A pesar de ello, los procedimientos de mayor interés y utilidad en la práctica son los métodos indirectos que pueden aplicarse in vivo.

Así, entre las estrategias de última generación destacan la absorciometría por energía dual de rayos X (DEXA) y la Resonancia Magnética Nuclear, entre otros (Ellis et al. 1998; Stewart et al. 2003). Sin embargo, estos procedimientos presentan como inconvenientes, además de su elevado coste, la necesidad de contar con personal altamente cualificado y entrenado para realizar las determinaciones (Lukaski 1987).

En el otro extremo, la determinación mediante técnicas antropométricas tradicionales como el estudio de pliegues subcutáneos, representa un método sencillo, económico y fácilmente transportable hasta allí donde se encuentren los sujetos objeto de estudio. El principal inconveniente de estas técnicas es su escasa precisión como sugiere la débil correlación con los resultados presentados con otras técnicas como el DEXA, la RMN, agua marcada con deuterio, etc. (Esparza, 1993).

Quizá lo más aconsejable sea recurrir al término medio, que en nuestro caso estaría representado por la impedancia bioeléctrica (BIA). Este método ha sido defendido por numerosos autores a la hora de valorar la cantidad total de agua y grasa de nuestro organismo a través de la medida de dos componentes de la impedancia eléctrica: resistencia y reactancia. Precisamente tanto la resistencia como la reactancia se obtienen con un ohmímetro de 4 u 8 polos o electrodos superficiales que se colocan en pies y manos del sujeto y a través de los cuales circula una corriente de 800 μ A y 50 kHz. En este sentido existe abundante literatura en bases de datos como Medline que defienden la validez de este método en varones con problemas de obesidad y sobrepeso (Goldfield et al. 2006; Lazzar et al. 2003)

En la actualidad, a la hora de realizar un adecuado seguimiento médico, se valora no sólo la cantidad de grasa corporal, que se utiliza fundamentalmente para determinar el grado de obesidad, sino que se considera igualmente importante valorar su distribución.

Estudios recientes han demostrado que existen dos tendencias en cuanto a los puntos donde preferentemente se acumula la grasa de reserva. En algunos individuos, la grasa tiende a acumularse en el tronco, sobre todo en la zona abdominal. Este modelo es particularmente frecuente en los varones, por lo que a veces se denomina modelo androide, centrípeto o visceral.

El modelo alternativo tiende a acumular una mayor cantidad de grasa en las zonas proximales de las extremidades, denominándose modelo periférico. Como este tipo de depósitos es más frecuente en las mujeres, también se suele denominar modelo ginecoide.

Estos modelos de distribución no sólo son importantes porque son consecuencia de un evidente dimorfismo sexual, sino que se ha podido constatar que existe un riesgo diferencial de sufrir ciertas enfermedades crónicas según el modelo que se presente. En general se considera que el modelo androide es un factor de riesgo cardiovascular, así como de padecer diabetes no-insulino dependiente o tipo II.

El perímetro de la cintura (PC) y el índice cintura/cadera (ICC) han sido ampliamente utilizados como indicadores del depósito de grasa abdominal en estudios poblacionales (Van der Kooy et al. 1993). Y entre

estos dos, cada vez existen más evidencias de que el PC es el mejor indicador de la acumulación de grasa intraabdominal o visceral, lo que resulta de especial interés al estar ésta frecuentemente asociada a enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, entre otras (Seidell et al. 1997a).

Por otro lado, el ICC presenta como principal característica que nos ofrece información no sólo de la grasa abdominal o visceral sino también de la masa muscular a nivel glúteo e incluso de la estructura ósea (Seidell et al. 1997a).

En consecuencia, la interpretación del ICC es más compleja porque nos informa tanto de la masa grasa visceral como de la masa muscular. En el mejor de los casos, desde un punto de vista estrictamente cardiovascular, el cociente será bajo reflejando una cintura estrecha y unas caderas anchas.

En muchos casos de elevado ICC, el responsable del estrecho perímetro de cadera bajo puede ser la atrofia muscular glútea. De hecho, suele estar elevado en determinados grupos poblacionales como alcohólicos crónicos (Kvist et al. 1993), pacientes con síndrome de Cushing (Lonn et al. 1994) entre otros. Asimismo Hunter et al. (1997) refirieron que la masa grasa depositada en las piernas se asociaba al aumento de mortalidad, ya sea por predominio hormonal estrogénico o por una alta actividad de la lipoprotein lipasa que favorece el uso de ácidos grasos por músculos (Lindberg et al. 1990).

Diversos estudios sugieren que el PC se correlaciona mejor con el depósito de grasa central o visceral determinado por tomografía axial computerizada (TAC) que el ICC (Bussetto et al. 1992; Lemieux et al. 1996). De hecho el PC ha mostrado una mayor sensibilidad (83%) y especificidad (94%) para medir la masa grasa abdominal o visceral.

Otro aspecto diferencial es que mientras el ICC, al igual que el índice de masa corporal, comienza a descender a partir de los 60-65 años, el perímetro de la cintura podrá seguir aumentando a partir de esa edad (Teh et al. 1996).

En cualquier caso, tanto uno como otro pueden estar influenciados por hábitos de comportamiento como tabaquismo, consumo de alcohol y la actividad física (Esmailzadeh et al. 2004; Ramírez-Lopez et al. 2001).

En estudios poblacionales se considera difícil extraer conclusiones generales utilizando única y exclusivamente la masa grasa y su distribución obtenidos por estas medidas antropométricas. De ahí la recomendación de incorporar nuevos parámetros de estudio que den mayor solidez a las conclusiones del mismo, como el perfil lipídico sérico e incluso los niveles de mediadores proinflamatorios.

D. METABOLISMO LIPÍDICO Y GLUCÍDICO

Relacionado con todo lo anterior está nuestro interés por analizar el comportamiento del perfil lipídico sérico (colesterol total, colesterol-

LDL, colesterol-HDL y triglicéridos) en hombres adultos con síndrome metabólico.

Generalmente se acepta la asociación significativa entre las concentraciones de éstos y el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en general y procesos ateroscleróticos en particular. De hecho, la dislipemia es uno de los factores ambientales más importantes que interviene en la formación y progresión de la placa de ateroma, especialmente a edades tempranas (Stay 1989). Así, múltiples estudios han puesto de manifiesto asociaciones significativas entre obesidad central y alteraciones séricas de lípidos, siendo positivas para todos excepto para colesterol-HDL donde la correlación fue negativa (Walton et al. 1995).

Afortunadamente son múltiples las referencias publicadas que concluyen afirmando que los programas de actividad física de tipo aeróbico mejoran el metabolismo lipídico tanto en jóvenes (Tolfrey et al. 2004) como en adultos (León y Sánchez 2001). E incluso se han obtenido muy buenos resultados en mujeres con sobrepeso en tan solo 12 semanas de intervención (Grant et al. 2004).

Desde un punto de vista epidemiológico, la intolerancia a la glucosa se ha asociado de manera significativa a un aumento del riesgo de mortalidad. De manera más detallada, el Estudio Prospectivo Paris que comprendió un seguimiento de 10 años sobre una serie de más de 7000 adultos varones, demostró que el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria es mayor comparado con normoglucémicos. En concreto, la mortalidad por coronariopatía en individuos

normoglucémicos era de 1.4/1000 mientras para sujetos con intolerancia a la glucosa esta fue de 2.7/1000 (Eschwege et al. 1995). En un estudio similar, que comprendió a 10 países europeos con un total de más de 22000 participantes con un seguimiento medio de 8.8 años, la intolerancia a la glucosa se asoció con un riesgo de 1.28 (Intervalo de Confianza al 95% de 1.02-1.59) para muerte por coronariopatía, de 1.34 (Intervalo de Confianza al 95% de 1.14-1.54) para muerte por enfermedad cardiovascular y un 1.40 (Intervalo de Confianza al 95% de 1.27-1.54) de mortalidad de cualquier causa (No autores, 2001).

A todo esto habría que añadir que la hiperinsulinemia produce, al menos a nivel experimental, un incremento de la síntesis de novo de triglicéridos a través de la conversión de la glucosa en ácidos grasos y a la sazón, a un aumento de los niveles de VLDL que a su vez aumentan la resistencia a la insulina en las células grasa y musculares periféricas (Espósito y Giuliano 2004).

Por todas las razones anteriormente expuestas y por la escasez de referencias en la literatura, quedaría justificada la necesidad de prestarle una atención suficiente en futuras investigaciones en esta línea de trabajo. Y en este sentido, parece de especial interés diseñar estrategias que permitan corregir la intolerancia a la glucosa en las personas con síndrome metabólico.

E. IDENTIFICACIÓN DE CORRELACIONES ANTROPOMÉTRICAS Y SÉRICAS

A la vista de la importancia del control de variables séricas, como el perfil lipídico sérico y los niveles de marcadores proinflamatorios, no sólo en el manejo clínico general de estos pacientes sino también en el seguimiento médico-deportivo de aquellos que se sometan a programas de intervención basados en actividad física, surge la necesidad de contar con herramientas que faciliten esta tarea a los responsables del programa y que de paso sean cómodas para los participantes.

Para tal fin, las medidas cineantropométricas han sido propuestas en numerosos estudios como las de mayor idoneidad (Lemos-Santos et al. 2004), y entre éstas, las que se determinan mediante técnicas antropométricas tradicionales han sido las de mayor predicamento por ser rápidas, económicas, sencillas así como por el hecho de poder aplicarse en cualquier sitio.

De hecho, al tratarse de un material fácilmente transportable no nos obliga a trabajar en el laboratorio sino que podría desarrollarse en cualquier lugar, preferentemente en las instalaciones donde se realizan el resto de sesiones del programa.

Al hacer una revisión de la literatura se observa que la mayoría de asociaciones se han establecido con el perfil lipídico sérico (Lemos-Santos et al. 2004; Moreira-Andrés et al. 2004) y no sólo entre adultos sino también entre los más jóvenes (Chu et al. 1998). Como cabría

esperar, existen menos referencias que estudien posibles asociaciones entre parámetros antropométricos y citokinas proinflamatorias. En este sentido, se han descrito asociaciones estadísticamente significativas entre PCR y el índice de masa corporal (IMC) así como entre los niveles de IL-6 y los índices antropométricos de adiposidad central o abdominal (como el perímetro de cintura o el índice cintura/cadera) tanto en adultos (Kern et al. 2001; Khaodhiam et al. 2004; Park et al. 2005) como en adolescentes (Balagopal et al. 2005) e incluso en niños (Steinberger 2005).

Así pues, sería de enorme interés poder identificar un posible marcador cineantropométrico que nos oriente sobre el comportamiento de estos marcadores proinflamatorios de manera más sencilla, rápida, económica y no invasiva entre las personas con síndrome metabólico. Lo que finalmente redundaría en un claro beneficio no sólo de los responsables médicos del programa de intervención sino también de los propios participantes en el mismo.

II. UTILIDAD PRÁCTICA, HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

A. UTILIDAD PRÁCTICA

En los últimos años se viene prestando especial atención en la literatura científica especializada a la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Entre las evidencias que justificarían este esfuerzo destaca el hecho de ser considerada la principal causa de muerte entre los adultos de las sociedades occidentales (Ergin et al. 2004). Además, representa un importante gasto hospitalario y farmacéutico para los sistemas públicos de salud así como cuantiosas pérdidas económicas en concepto de bajas laborales (Ortega-Moreno 1999).

Últimamente se han publicado diversos estudios que sugieren que la asociación entre actividad física y reducción del riesgo de cardiopatía isquémica podría estar mediada por el efecto anti-inflamatorio del ejercicio físico, lo que a nivel de laboratorio se traduce en una reducción significativa de los marcadores de inflamación crónica vascular utilizados en la práctica clínica (Abramson y Vaccarino, 2002; Jankord y Jemiolo, 2004; Pischon et al. 2003).

Todo ello resulta de especial interés en el caso del síndrome metabólico, patología cada vez más prevalente en las sociedades occidentales en general y en la española en particular, con una alta morbilidad, lo que justifica la atención por parte de la comunidad científica.

Buena parte de estos esfuerzos van dirigidos a la prevención y/o manejo del proceso, para lo cual se ha recurrido a estrategias farmacológicas y dietéticas.

Por el contrario, escasa atención se le ha prestado hasta la fecha a la actividad física regular a pesar de su demostrada utilidad frente a la obesidad, la dislipemia, la intolerancia a la glucosa, etc. En la literatura que existe, parámetros de gran importancia como la duración, número de sesiones, tipo de ejercicio e intensidad de las cargas de trabajo requeridas para conseguir tal efecto no siempre se establecen en las publicaciones con la suficiente claridad como para facilitar su reproducibilidad. Y entre los datos que sí aportan estos estudios, destaca la larga duración de los programas de entrenamiento (anuales, semestrales, etc.) lo que dificulta la adhesión y el cumplimiento por parte de unos pacientes con un marcado hábito sedentario.

Por todas las razones anteriormente expuestas, consideramos justificado y de suficiente interés seguir avanzando en esta línea de trabajo, y en justa correspondencia, diseñamos un ambicioso proyecto de investigación en el que nos planteábamos la hipótesis de trabajo y los objetivos generales y específicos que a continuación se detallan:

B. HIPÓTESIS DE TRABAJO

A la vista de todas las razones anteriormente expuestas, nos planteamos como hipótesis que la aplicación de un programa de actividad física de 8 semanas de tipo aeróbico e intensidad moderada debe modificar significativamente parámetros cineantropométricos y moléculas proinflamatorias de adhesión en jóvenes adultos varones con síndrome metabólico.

C. OBJETIVOS

Como objetivo general a la hora de realizar este trabajo nos planteamos mejorar parámetros antropométricos y séricos en varones jóvenes con síndrome metabólico tras completar un programa de ejercicio regular de tipo aeróbico de 8 semanas.

Y como objetivos específicos:

1. Determinar y analizar el comportamiento de moléculas proinflamatorias de adhesión en jóvenes adultos con síndrome metabólico antes y después de la aplicación de un programa de actividad física de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada.

2. Determinar y analizar la expresión de Receptores FC-gamma R1 de monocitos en jóvenes adultos con síndrome metabólico antes y

después de la aplicación de un programa de actividad física de 8 semanas de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada.

3. Determinar y analizar el comportamiento de los perfiles lipídico y glucídico séricos en jóvenes adultos con síndrome metabólico antes y después de la aplicación de un programa de actividad física de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada.

4. Determinar y analizar el comportamiento de variables antropométricas en jóvenes adultos con síndrome metabólico antes y después de la aplicación de un programa de actividad física de 8 semanas de tipo aeróbico e intensidad ligera-moderada.

5. Estudiar y establecer correlaciones estadísticamente significativas entre parámetros antropométricos y sero-hemáticos en jóvenes adultos con síndrome metabólico tras finalizar el programa de entrenamiento que permitan un seguimiento médico-deportivo de los participantes en este tipo de programas más sencillo, económico y menos invasivo.

III. MATERIAL Y METODOLOGÍA

A. MATERIAL

A1. MATERIAL HUMANO

En nuestro estudio participarán un total de 120 adultos jóvenes varones (36.1 ± 2.4 años) derivados desde Centros de Atención Primaria en los que existe Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna de un Hospital Universitario. Para tomar parte en el mismo cada paciente debía reunir al menos 3 de los siguientes criterios diagnósticos de síndrome metabólico establecidos por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP-III) (No author, 2001):

1. Adiposidad abdominal expresada como circunferencia de cintura > 102 cm
2. Bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), concretamente < 40 mg/dl
3. Hipertrigliceridemia, expresada como una concentración de triglicéridos > 150 mg/dl
4. Presión arterial $> 130/85$ mmHg
5. Glucemia en ayunas > 110 mg/dl

Asimismo, ninguno de ellos padecerá enfermedad alguna ni se encontrará tomando medicación. Para evitar sesgos, tampoco serán fumadores habituales ni tendrán un consumo de alcohol > 500 g/semana en el último año.

De igual modo ninguno habrá participado en programa de actividad física o régimen dietético en los últimos 6 meses. Sea como fuere todos ellos se someterán a un reconocimiento médico-deportivo de aptitud previo al inicio de la actividad que incluirá la realización de un ECG en reposo así como de espirometría y un ecocardiograma.

La población muestral seleccionada, derivada desde Centros de Atención Primaria de una capital de provincia andaluza, se dividirá aleatoriamente siguiendo una secuencia numérica por ordenador de tal manera que contaremos con:

1. Grupo A o experimental, constituido por 90 adultos jóvenes con 3 de los criterios establecidos por el Adult Treatment Panel III (2001) que desarrollarán nuestro programa de ejercicio físico regular de tipo aeróbico de 8 semanas

2. Grupo B o control, compuesto por 30 adultos jóvenes con 3 de los criterios establecidos por el Adult Treatment Panel III (2001) ajustados en lo que se refiere a sexo, edad e índice de masa corporal con el grupo experimental

A2. MATERIAL CINEANTROPOMETRICO

El instrumental utilizado en estudios de cineantropometría es relativamente poco costoso y muy duradero. Sin embargo, en el mercado podemos encontrar una gran flexibilidad en los márgenes de precio, relacionado directamente con la precisión en la obtención de la medida.

No obstante, todos se encuentran dentro de las normas dictadas y establecidas por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (I.S.A.K.).

El equipo utilizado en este trabajo para llevar a cabo el estudio antropométrico, fue un maletín cineantropométrico de la casa Berfer®:

a. Ficha-antropométrica o Proforma reducida: se utilizó para la recogida de datos la ficha antropométrica elaborada en Laboratorio de Especialización de Ciencias Morfofuncionales del Deporte de la Universidad de Córdoba, a partir de la proforma diseñada por Kinanthropometric Research Associates de la Simon Fraser University, diseñada con motivo de los Juegos Olímpicos de Montreal (Carter, 1982).

Con objeto de una fácil, rápida y dinámica toma de datos las variables están dispuestas y ordenadas de modo que los cambios de los instrumentos son mínimos. El orden secuencial de toma de los datos, con respecto al antropometrista, es de superior a inferior, de izquierda a derecha, rotando y colocando convenientemente al sujeto.

El primer bloque de la ficha antropométrica se constituye de datos de control y generales: n° de la ficha antropométrica; código del sujeto que se va a medir; nombre de los controladores –antropometrista y su ayudante-; altura del banco; nombre, apellidos, sexo, edad y raza del sujeto; de la medición; y fecha del nacimiento del sujeto. El resto de los bloques de la ficha antropométrica se corresponde con talla, peso, y circunferencias.

b. Balanza: se utiliza para determinar el peso corporal total. Se debe utilizar un modelo de balanza que no permita un error en la medida mayor de 100gr. expresándose ésta en kilogramos y gramos. En este estudio fue utilizada una balanza electrónica SECA modelo 770 alpha (SECA, Hamburgo, Alemania). La balanza se colocaba en superficie dura y horizontal, hecho este comprobado con el nivel, para evitar posibles interferencias en las mediciones.

c. Tallímetro o Estadiómetro de pared: consiste en un plano horizontal adaptado a una escala métrica vertical, instalada perpendicularmente a un plano de la base.

d. Cajón o banco para antropometría: el utilizado para este estudio fue de 50x40x30 centímetros. Se utiliza como instrumento auxiliar para multitud de medidas, facilitando la tarea del investigador-antropometrista en nuestro caso a la hora de determinar los perímetros de cintura y cadera.

e. Cinta antropométrica (cinta métrica para antropometría): Se ha utilizado el modelo Harpenden Anthropometric Tape de Holtain LTD. Usada para determinar los perímetros corporales. Se trata de una cinta de plástico y muy flexible por lo que evitamos posibles cortes del sujeto que está siendo estudiado como ocurre cuando se utilizan cintas métricas metálicas. Presenta una porción en blanco de unos 10 cm en el principio para llevar a cabo una correcta manipulación en la medición de los perímetros y evitar errores en la lectura.

Para la determinación del porcentaje de masa grasa se recurrió al método de impedancia bioeléctrica (BIA) utilizando para tal fin un impedanciómetro de la casa Tanita® de 8 electrodos.

B. MÉTODO

B1. PREPARACIÓN DE LOS SUJETOS PARA LA EXPERIENCIA

Antes de iniciar nuestra experiencia se sometió a todos los participantes a un reconocimiento médico de no contraindicación para asegurar una práctica segura y saludable. Las pruebas complementarias, en concreto, un ECG en reposo, ecocardiografía y espirometría fueron normales.

Desde un punto de vista bioético, nuestro estudio cumplió escrupulosamente lo dispuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, habiendo sido aprobado por un Comité de Ética Institucional. En esta misma línea, antes de iniciar la experiencia, se celebró una sesión informativa con los participantes para detallarles

razonadamente los objetivos y demás aspectos básicos del presente proyecto. Asimismo se diseñó un modelo de consentimiento informado que debió entregar firmado cada participante.

B2. PROGRAMA DE ACTIVIDAD FÍSICA

En el diseño del programa de intervención de actividad física se tuvieron en cuenta las aportaciones de un grupo multidisciplinar en el que además de médicos especialistas en medicina de la educación física y el deporte, participaron licenciados en actividad física y deportes, psicopedagogos, entre otros.

Nuestro programa tendrá una duración de 8 semanas realizando 3 sesiones de 45-60 minutos cada semana. Cada una de estas constará de tres partes: calentamiento (10 minutos), parte principal (25-40 minutos [incrementando 5 minutos cada 3 semanas]) y vuelta a la calma (10 minutos).

Y a tenor de la baja condición física inicial de los participantes por su marcado hábito sedentario, en las primeras semanas de aplicación se preconiza reducir sensiblemente el tiempo dedicado a la parte principal y la intensidad (que oscilará entre el 60-75% de su frecuencia cardiaca máxima e ir incrementándolo a medida que avanza el programa a razón de 5% cada 2 semanas (American Collage Sports Medicine, 1995).

Durante el calentamiento y la vuelta a la calma daremos gran importancia a la realización de estiramientos, con vistas a reducir el

riesgo de padecer lesiones osteomusculares que pudieran erosionar la imagen saludable del deporte en nuestra sociedad (Luchsinger 2006).

En lo que a los contenidos de éste se refiere, se prestará especial importancia a la combinación de actividades en medio terrestre (jogging, carrera, ciclismo, etc.) y acuático (natación, caminar contrarresistencia, etc.) como estrategia eficaz para aumentar la motivación y la adhesión de los participantes al programa de entrenamiento, evitando los temidos abandonos.

Finalmente merece ser destacado que para constatar que la intensidad a la que se está desarrollando la parte principal de cada una de las sesiones de trabajo es la deseada, se utilizarán aleatoriamente cardiofrecuenciómetros Polar (Sport Tester PE3000) que nos ofrecerán los datos en tiempo real por telemetría de los participantes.

B3. RECOGIDA DE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

La valoración antropométrica en general y de la composición corporal en particular juegan un papel fundamental en el manejo de la obesidad no solo durante la aplicación de uno de estos programas sino también en la práctica clínica habitual.

Por ello será necesario realizar sendas valoraciones pre y post intervención para conocer la influencia del mismo. En ambos casos el estudio antropométrico se realizó en una habitación bien iluminada, sin ruidos, con una temperatura y ventilación adecuadas, con la presencia del sujeto a estudiar, un monitor, el investigador-antropometrista y un

colaborador de éste. Igualmente se realizó a primera hora de la mañana para evitar variaciones de talla y peso a lo largo del día (Esparza et al. 1993).

Puesto que el cuerpo humano puede adoptar múltiples posturas, la descripción antropométrica se realiza siempre en una posición anatómica de referencia (sujeto en bipedestación con la mirada y la cabeza al frente en una línea imaginaria paralela al plano de sustentación que uniría el borde inferior de la órbita con el poro acústico externo (Plano de Frankfurt), las extremidades superiores relajadas a ambos lados del cuerpo, las palmas de las manos hacia delante, los pulgares separados y el resto de los dedos señalando hacia el suelo, y los pies juntos con los dedos orientados hacia delante).

Con los participantes en ropa interior y en bipedestación se marcan los puntos anatómicos de referencia establecidos por la I.S.A.K. (Sociedad Internacional para el Avance de la Cinenantropometría) en el contexto de su proyecto MOGAP con el que estudiaron a los atletas participantes en los Juegos Olímpicos de Montreal de 1976.

Para evitar sesgos, conviene matizar que todas las medidas fueron tomadas por el mismo investigador-antropometrista, que en voz alta y clara transmitía los datos a un ayudante que lo transcribía en la proforma.

Los índices antropométricos a estudiar serán: el índice de masa corporal, el perímetro de cintura y el índice cintura/cadera. Al valorar la

talla, se prestó especial atención a que la cabeza de cada participante se mantuviera en el plano de Francfort. Y en cuanto al peso, que sólo llevaran un calzón de ropa íntima. Una vez obtenidos éstos se calculó el índice de masa corporal siguiendo la ecuación peso (Kg)/talla (m)². El perímetro de la cintura mínimo y el de cadera se tomaron mediante una cinta antropométrica (Barriguet et al. 1999). Un colaborador ayudaba a mantener la posición de la cinta por el lado opuesto al de lectura en estas dos últimas medidas.

Para la determinación del porcentaje de masa grasa se recurrió al método de impedancia bioeléctrica utilizando para tal fin un impedanciómetro de la casa Tanita® de 8 electrodos. Para evitar sesgos el participante no habrá tomado bebidas estimulantes ni habrá tomado parte en actividad física alguna esa misma mañana. De igual modo se le invitaba a que orinase justo antes de iniciar la prueba.

B4. RECOGIDA PARÁMETROS SERO-HEMÁTICOS

Para el estudio de las variables plasmáticas (perfil lipídico y mediadores proinflamatorios) de los participantes se extrajo una muestra de sangre venosa antecubital por la mañana tras un ayuno de 10-12 horas, cumpliendo en todo momento con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (2004). Tras recogerse en un tubo (EDTA) se centrifugó durante 10 minutos (1000 rpm) obteniendo alícuotas que se almacenarán hasta su análisis en un ultracongelador vertical a -80°C.

Conviene precisar que ambas determinaciones se realizarán tres días antes del inicio del programa y tres días después de la última sesión de entrenamiento prevista en nuestro programa.

B4.1 PERFIL LIPÍDICO Y GLUCÉMICO SÉRICO

Las concentraciones lipídicas plasmáticas (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos) y glucémicos se determinaron mediante procedimientos de laboratorio estándar utilizando para ello los kits apropiados de la casa Sigma, St. Lois, USA.

B4.2 MOLÉCULAS DE ADHESIÓN ENDOTELIAL PROINFLAMATORIAS

Las determinaciones plasmáticas de moléculas de adhesión proinflamatorias vasculares (molécula de adhesión intercelular soluble [sICAM]; molécula de adhesión vascular-celular [sVCAM]; E-Selectina; P-Selectina) se realizaron mediante kits comerciales ELISA (R&D System, Minneapolis, USA).

B4.3 RECEPTORES FC GAMMA R1 DE MONOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA

La sangre venosa antecubital extraída se depositó en tubos con citrato trisódico como anticoagulante. Las muestras se incubaron con auto-anticuerpos anti-Fcγ RI. (Becton-Dickinson, Inc.) o anticuerpo inespecífico de ratón (MOPC-141). Tras un tiempo de incubación se

utilizaron anticuerpos anti-ratón de carnero marcados con isocianato de fluoresceína (FITC) cedidos por la casa Sigma. Se recurrió a los Servicios Centrales de la Universidad de Cádiz para la realización de la citometría de flujo (Becton-Dickinson, Inc. California).

De acuerdo con la literatura, el resultado se expresó como Intensidad de Fluorescencia Relativa (RFI) definida como la ratio de la fluorescencia de los anticuerpos ensayados y de los anticuerpos controles proporcionados por la casa comercial.

En todo caso, merece ser destacado que los monocitos se obtuvieron de muestras de sangre periférica al haberse demostrado una clara correlación entre éstos y los presentes en las placas de ateroma. Este hecho facilita notablemente la realización de estudios in vivo en esta línea de trabajo, pudiendo obviar la necesidad de realizar procedimientos más cruentos como las biopsias arteriales (Kruth, 2001; Masuda et al. 2002).

B5. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Para dar mayor solidez a las conclusiones que de este trabajo pudieran derivarse, se le prestó especial atención al tratamiento estadístico de los datos obtenidos, utilizando para en todo caso el software SPSS Versión 16.0.

En este sentido, los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar (sd) y su intervalo de confianza al 95%. Para estudiar el carácter de la distribución, se realizó el test de Normalidad de

Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre medias pre y post-intervención se llevó a cabo mediante el test de la t de Student para datos apareados. Mediante el coeficiente de correlación de Pearson se determinó la asociación entre las variables antropométricas ensayadas y las concentraciones séricas (lípidos y mediadores proinflamatorios) así como su significación estadística. En cualquier caso conviene precisar que el nivel de significación con el que trabajaremos será de $p < 0.05$ (Zar, 1999).

IV. RESULTADOS

El porcentaje de masa grasa se redujo de manera significativa tras completar el programa de actividad física (34.1 ± 2.2 vs. 31.2 ± 1.8 ; $p < 0.05$). Por el contrario, en el grupo control no se observó modificación alguna (34.2 ± 2.3 vs. 34.3 ± 2.4 ; $p > 0.05$). Por otro lado, los índices de adiposidad de adultos varones con síndrome metabólico antes y después de someterse al programa de intervención de actividad física se resumen en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Índices de adiposidad presentado en condiciones basales por jóvenes adultos varones con síndrome metabólico que formaron el grupo experimental (n=90).

	Media	SD	I.C. 95%
IMC (kg/m^2)	31.2	± 1.2	[29.6 – 32.8]
PC (cm)	104.2	± 3.3	[98.9 – 110.1]
PCA (cm)	107.5	± 3.6	[100.8- 114.0]
ICC	0.97	± 0.01	[0.95 - 0.99]

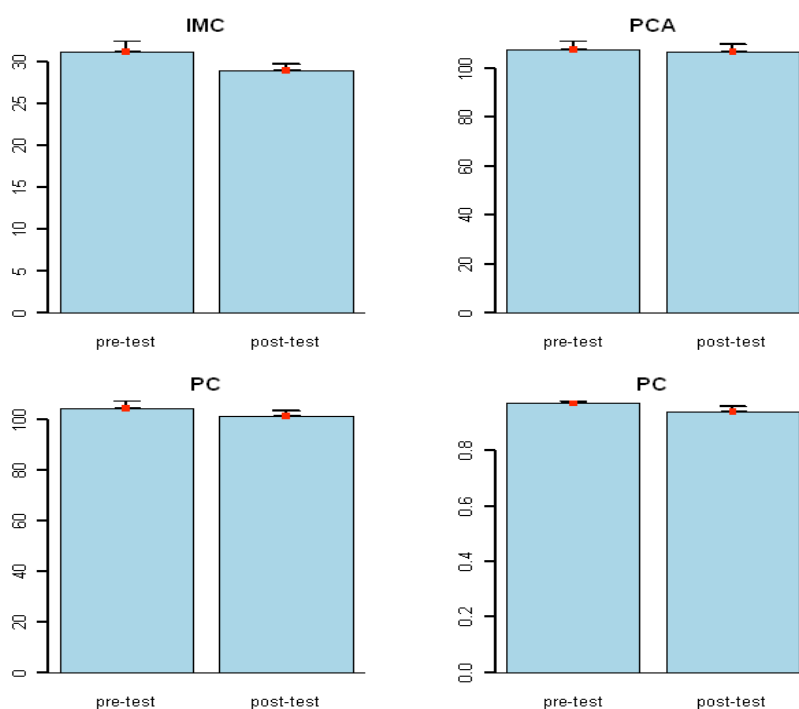
Nota: IMC: Índice de masa corporal; PC: perímetro cintura; PCA: perímetro cadera; ICC: Índice cintura cadera. Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Tabla 2. Índices de adiposidad presentado por jóvenes adultos varones con síndrome metabólico tras someterse a un programa de entrenamiento de tipo aeróbico 8 semanas (n=90)

	Media	SD	I.C. 95%
IMC (kg/m ²)	28.9	± 0.8	[27.7 – 30.6]
PC (cm)	101.3	± 2.2	[96.3- 104.1]
PCA (cm)	106.9	± 2.8	[101.7 – 109.8]
ICC	0.94	± 0.02	[0.93 - 0.95]

Nota: IMC Índice de masa corporal; PC: perímetro cintura; PCA: perímetro cadera; ICC: Índice cintura cadera. Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Grafico 1. Índice de adiposidad pre y post test (Tabla 1 y 2)



Por otra parte, los valores pre y post-test de los lípidos séricos de jóvenes adultos varones con síndrome metabólico que formaron el grupo experimental se presentan en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Perfil lipídico y glucémico sérico de jóvenes adultos varones con síndrome metabólico antes de iniciar el programa de entrenamiento de tipo aeróbico (n=90).

	Media	SD	I.C. al 95%
Colesterol-Total (mg/dl)	231.6	± 12.4	[209.7 – 247.2]
Colesterol-LDL (mg/dl)	189.2	± 9.2	[169.1 – 200.5]
Colesterol-HDL (mg/dl)	41.8	± 2.4	[38.6 - 43.9]
c-Total/c-HDL	5.7	± 0.1	[5.4 - 5.9]
Triglicéridos (mg/dl)	211.8	± 10.6	[184.5- 221.2]
Glucemia ayunas (mg/dl)	111.7	± 5.4	[98.7 – 117.6]

NOTA: c-Total/c-HDL: ratio colesterol-total/colesterol-HDL Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Tabla 4. Perfil lipídico y glucémico sérico de jóvenes adultos varones con síndrome metabólico tras finalizar el programa de entrenamiento de 8 semanas de tipo aeróbico (n=90).

	Media	SD	I.C. al 95%
Colesterol-Total (mg/dl)	191.1	± 12.1	[167.7 – 202.6]
Colesterol-LDL (mg/dl)	158.7	± 8.9	[142.8 -169.3]
Colesterol-HDL (mg/dl)	46.7	± 2.2	[39.8 - 49.7]
c-Total/c-HDL	4.3	± 0.08	[4.0 - 4.5]
Triglicéridos (mg/dl)	168.2	± 8.8	[146.9 - 179.3]
Glucemia ayunas (mg/dl)	103.2	± 4.8	[96.7 - 110.8]

NOTA: c-Total/c-HDL: ratio colesterol-total/colesterol-HDL Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

El perfil lipídico sérico mejoró de forma estadísticamente significativa tras cumplimentar el programa de intervención de tal manera que mientras colesterol-HDL subía ($p=0.0245$), el resto bajaba sus concentraciones (colesterol-LDL $p=0.0322$; triglicéridos $p=0.0189$). De manera similar observamos una mejoría estadísticamente significativa de la glucemia en ayunas de los participantes (Tabla 5). Por el contrario no se observaron cambios significativos desde un punto de vista bioquímico en el grupo control al final de la experiencia (Tabla 6).

Tabla 5. Valoración comparativa del perfil lipídico y glucémico sérico (expresado en mg/dl) de jóvenes adultos varones con síndrome metabólico antes y después de completar un programa de entrenamiento de 8 semanas (n=90)

	Pre-test	Post-test	Valor p
Colesterol-Total	231.6 ± 12.4	191.1 ± 12.1	< 0.05*
Colesterol-LDL	189.2 ± 9.2	158.7 ± 8.9	< 0.05*
Colesterol-HDL	41.8 ± 2.4	46.7 ± 2.2	< 0.05*
c-Total/c-HDL	5.7 ± 0.1	4.1 ± 0.09	< 0.05*
Triglicéridos	211.8 ± 10.6	168.2 ± 8.8	< 0.05*
Glucemia ayunas	111.7 ± 5.4	103.2 ± 4.8	< 0.05*

Nota: p: valor estadístico p. c-Total/c-HDL: ratio colesterol total/colesterol-HDL; Los resultados expresados como mg/dl se presentan como la media ± SD. * El nivel de significación estadística se situó a un valor de $p < 0.05$

Grafico 2. Comparativa de perfil lipídico y glucémico del grupo experimental (Tabla 5)

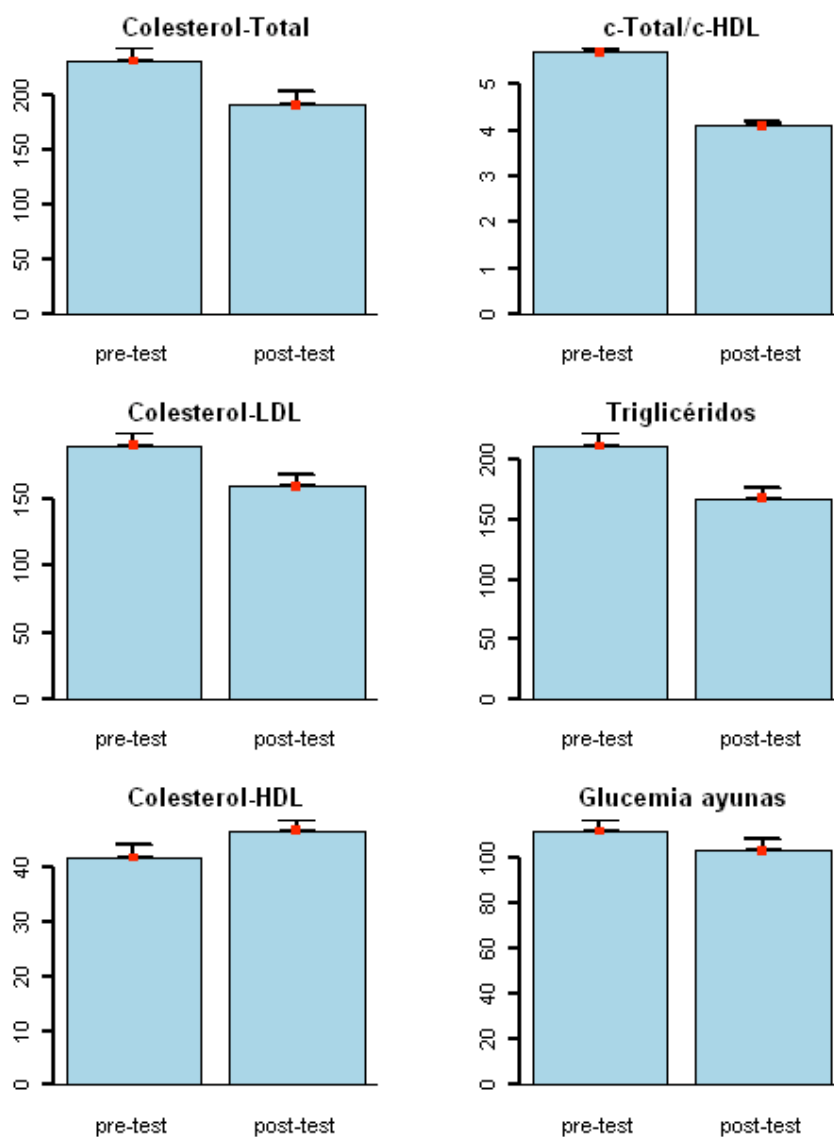


Tabla 6. Valoración comparativa del perfil lipídico y glucémico sérico de jóvenes adultos varones con síndrome metabólico del grupo control (n=30) al finalizar la experiencia.

	Pre-test	Post-test	Valor p
Colesterol-Total	232.3 ± 12.8	234.9 ± 12.2	> 0.05
Colesterol-LDL	190.6 ± 9.6	191.1 ± 9.7	> 0.05
Colesterol-HDL	41.2 ± 1.8	42.3 ± 2.1	> 0.05
c-Total/c-HDL	5.8 ± 0.2	5.9 ± 0.2	> 0.05
Triglicéridos	209.6 ± 10.1	208.7 ± 10.7	> 0.05
Glucemia ayunas	110.2 ± 4.9	111.3 ± 4.4	> 0.05

Nota: p: valor estadístico p. c-Total/c-HDL: ratio colesterol total/coolesterol-HDL; los resultados expresados como mg/dl se presentan como la media ± SD. * El nivel de significación estadística se situó a un valor de $p < 0.05$.

Los niveles de actividad de los moléculas de adhesión vascular proinflamatorias (sICAM; sVCAM;) antes y después de someterse al programa de entrenamiento se recogen en las Tablas 7 y 8 respectivamente.

Grafico 3. Comparativa de perfil lipídico y glucémico del grupo control(Tabla 6)

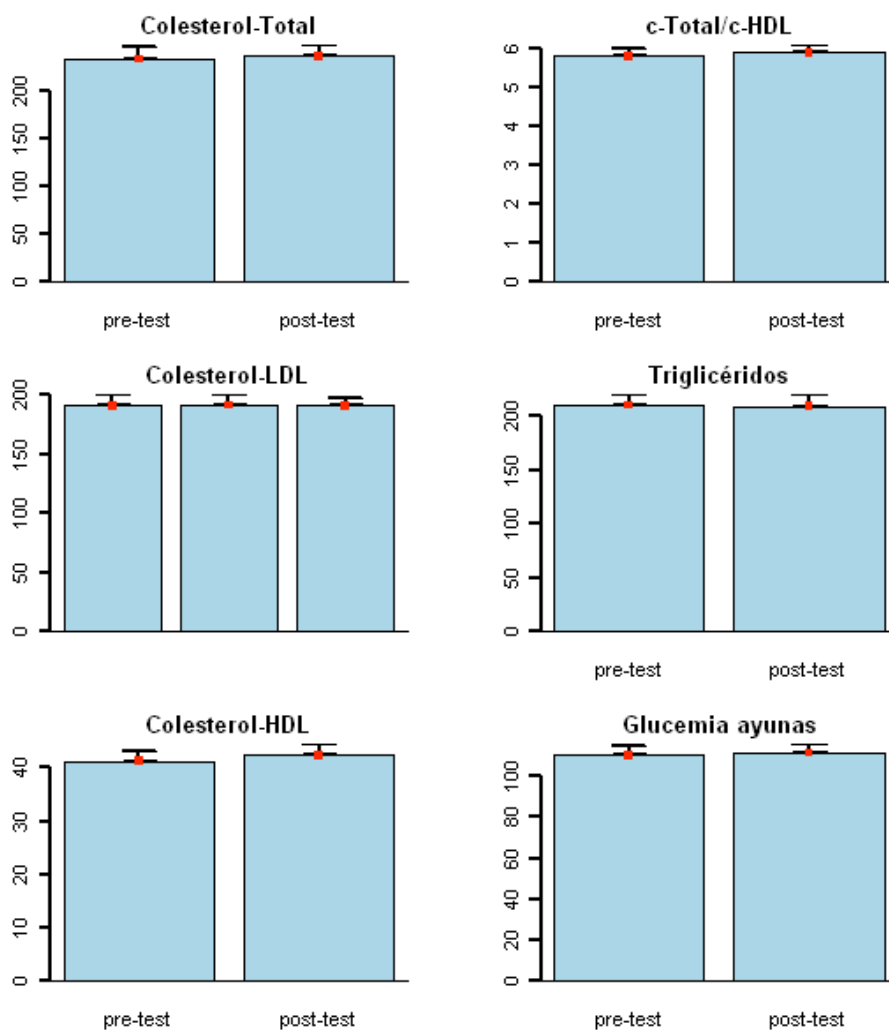


Tabla 7. Niveles séricos de moléculas de adhesión proinflamatorias en condiciones basales de adultos varones con síndrome metabólico del grupo experimental (n=90).

	Media	SD	I.C. 95%
sICAM (ng/ml)	312.2	± 16.1	[292.1 - 336.8]
sVCAM (ng/ml)	451.3	± 22.6	[397.4 - 478.6]
E-Selectina (ng/ml)	78.8	± 5.4	[63.9 - 90.2]
P-Selectina (ng/ml)	127.0	± 9.2	[102.0 - 146.8]

Nota: sICAM: Molécula de Adhesión Intercelular. sVCAM: Molécula de Adhesión Vascular Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Tabla 8. Niveles séricos de moléculas de adhesión proinflamatorias en condiciones basales de adultos varones con síndrome metabólico del grupo experimental (n=90) tras completar un programa de entrenamiento de tipo aeróbico de 8 semanas.

	Media	SD	I.C. 95%
sICAM (ng/ml)	228.1	± 15.5	[208.3 - 237.5]
sVCAM (ng/ml)	440.8	± 23.7	[408.7 - 477.1]
E-Selectina (ng/ml)	59.2	± 4.9	[51.3 - 67.0]
P-Selectina (ng/ml)	121.2	± 8.9	[109.3 - 135.1]

Nota: sICAM: Molécula de Adhesión Intercelular. sVCAM: Molécula de Adhesión Vascular Resultados expresados como media, desviación estándar (SD) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Tras cumplir el programa de actividad física previsto, asistimos a un descenso significativo de los niveles plasmáticos de moléculas de adhesión proinflamatorias ensayados entre los participantes (Tabla 9). Por el contrario no se observaron modificaciones significativas en el grupo control que no realizó el programa de actividad física (Tabla 10).

Tabla 9. Valoración comparativa de los niveles séricos de moléculas de adhesión proinflamatorias en adultos varones con síndrome metabólico (n=90) antes y después de completar un programa de entrenamiento de 8 semanas.

	Pre-test	Post-test	Valor p
sICAM (ng/ml)	312.2± 16.1	228.1± 15.5	< 0.05 *
sVCAM (ng/ml)	451.3± 22.6	440.8± 23.7	> 0.05
E-Selectina (ng/ml)	78.8± 5.4	59.2± 4.9	< 0.05 *
P-Selectina (ng/ml)	127.0± 9.2	121.2± 8.9	> 0.05

*Nota: sICAM: Molécula de Adhesión Intercelular. sVCAM: Molécula de Adhesión Vascular * El nivel de significación estadística se situó a un valor de $p < 0.05$*

Tabla 10. Valoración comparativa de los niveles séricos de moléculas de adhesión proinflamatorias en adultos varones con síndrome metabólico del grupo control (n=30) al final de la experiencia.

	Pre-test	Post-test	Valor p
sICAM (ng/ml)	314.1± 15.8	312.6± 14.6	> 0.05
sVCAM (ng/ml)	450.9± 17.4	448.5± 18.0	> 0.05
E-Selectina (ng/ml)	77.1± 5.5	75.2± 6.1	> 0.05
P-Selectina (ng/ml)	124.6± 10.1	122.5± 10.3	> 0.05

*Nota: sICAM: Molécula de Adhesión Intercelular. sVCAM: Molécula de Adhesión Vascular * El nivel de significación estadística se situó a un valor de $p < 0.05$*

Grafico 4. Comparativa de los niveles séricos de moléculas de adhesión proinflamatorias del grupo experimental (Tabla 9)

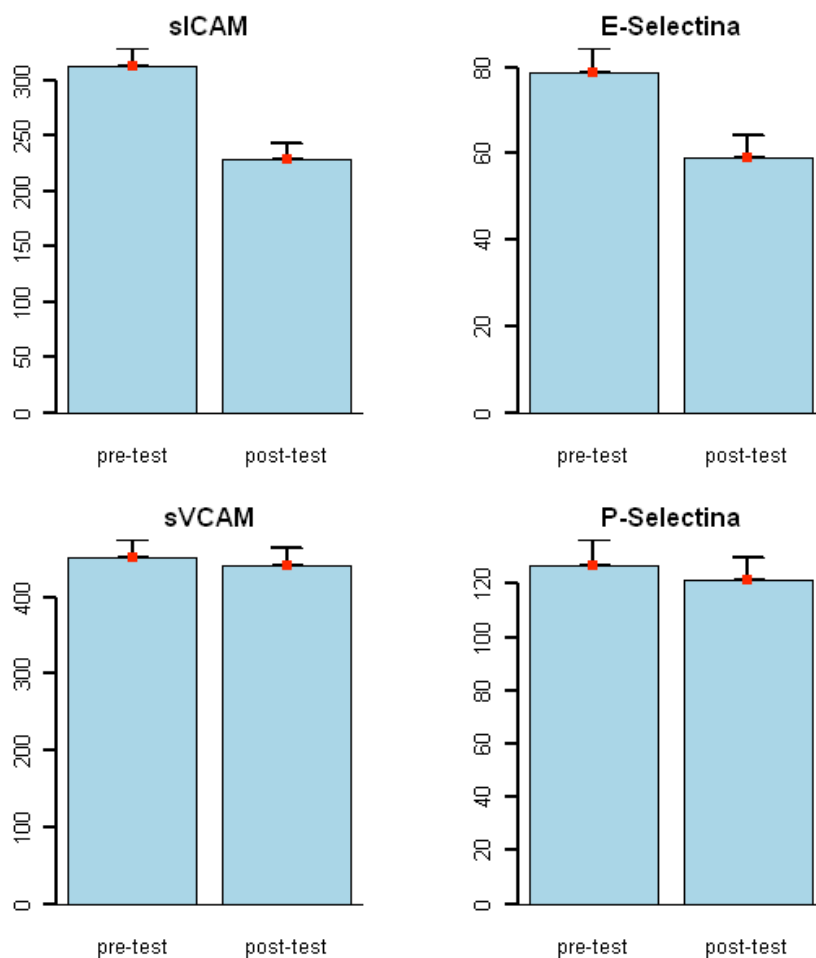
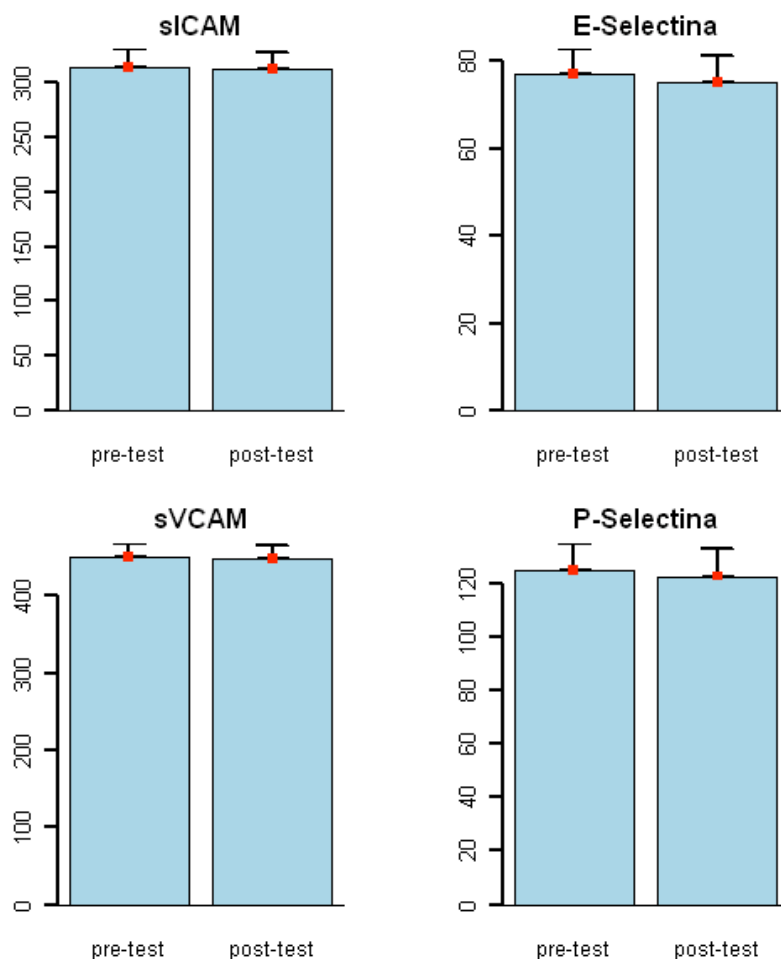


Grafico 5. Comparativa de los niveles séricos de moléculas de adhesión proinflamatorias del grupo control (Tabla 10)



A la hora de valorar las correlaciones entre los propios parámetros cineantropométricos, se observó que el porcentaje de masa grasa y el perímetro de la cintura presentaron la mayor fuerza de asociación ($r=0.87$; $p<0.001$) (Tabla 11).

Tabla 11. Asociación de variables antropométricas y porcentaje de masa grasa mediante el coeficiente de correlación de Pearson en adultos varones con síndrome metabólico al finalizar el programa de entrenamiento de 8 semanas (n=60).

	IMC	PC	ICC
Porcentaje de Masa Grasa	0.56*	0.88**	0.67*

Nota: IMC Índice de masa corporal; PC: Perímetro cintura; ICC: Índice cintura/cadera.

*Estadísticamente significativo con $p<0.05$. **Estadísticamente significativo con $p<0.001$.

Este mismo tratamiento estadístico también nos indicó que los marcadores cineantropométricos ensayados (porcentaje de masa grasa; índice de masa corporal; perímetro de la cintura; índice cintura/cadera) presentan una correlación positiva y estadísticamente significativa con diversos parámetros del perfil lipídico sérico (colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos).

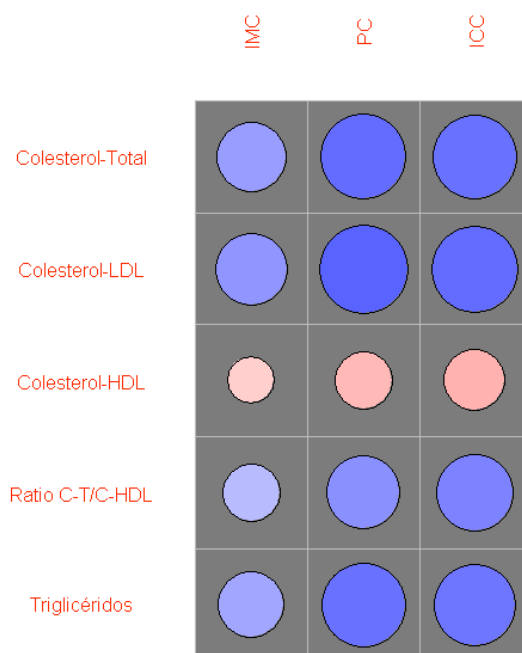
Y como se estableció en nuestra hipótesis de trabajo, estos mismos parámetros antropométricos mostraron una relación negativa con colesterol-HDL. De manera más detallada, el colesterol-LDL mostró una mayor asociación con el perímetro de la cintura. Con respecto a la ratio c-total/c-HDL conviene destacar que la mayor fuerza de asociación y significación estadística se estableció con el índice cintura/cadera (Tabla 12).

Tabla 12. Asociación de variables antropométricas y perfil lipídico sérico mediante el coeficiente de correlación de Pearson en adultos varones con síndrome metabólico al finalizar el programa de entrenamiento de 8 semanas (n=90).

	IMC	PC	ICC
Colesterol-Total	0.39*	0.59*	0.57*
Colesterol-LDL	0.42*	0.64*	0.60*
Colesterol-HDL	-0.18*	- 0.27*	- 0.31*
Ratio C-T/C-HDL	0.27*	0.44*	0.48*
Triglicéridos	0.35*	0.58*	0.54*

Nota: IMC Índice de masa corporal; PC: Perímetro cintura; ICC: Índice cintura/cadera. Ratio C-T/C-HDL: ratio colesterol-total/colesterol-HDL.* Estadísticamente significativo con $p < 0.05$.

Grafico 6. Asociación de variables antropométricas y perfil lipídico sérico del grupo experimental (Tabla 12)



De igual modo el coeficiente de correlación de Pearson nos permitió establecer correlaciones, entre índices antropométricos y mediadores proinflamatorios. Una de las de mayor fuerza de asociación fue la que se estableció entre el índice cintura/cadera y los niveles plasmáticos de sICAM y E-Selectin respectivamente (Tabla 12+1).

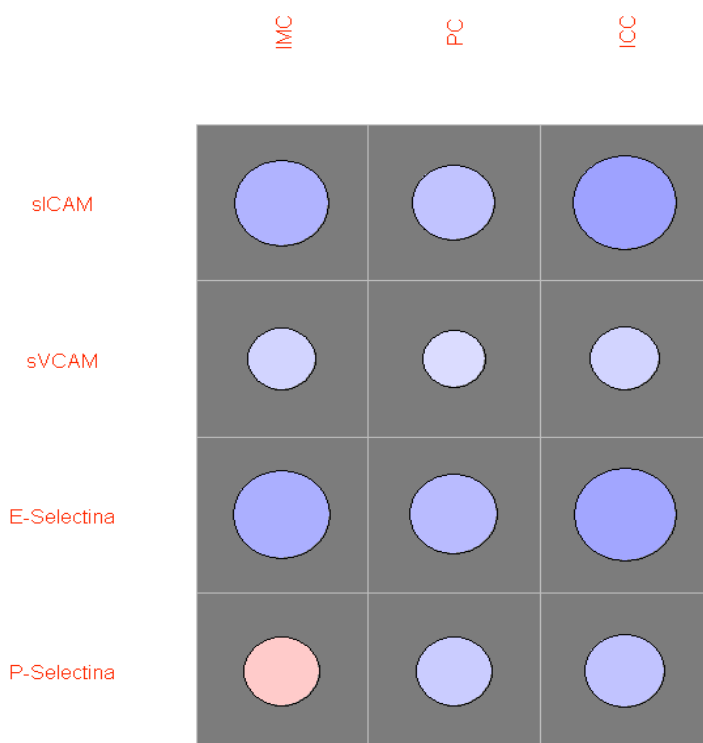
Tabla 12+1. Asociación de variables antropométricas y mediadores proinflamatorios mediante el coeficiente de correlación de Pearson en adultos varones con síndrome metabólico al finalizar el programa de entrenamiento de 8 semanas (n=90).

	IMC	PC	ICC
sICAM (ng/ml)	0.31*	0.24*	0.37*
sVCAM (ng/ml)	0.16	0.14	0.17*
E-Selectina (ng/ml)	0.33*	0.27*	0.36*
P-Selectina (ng/ml)	0.20*	0.20*	0.22*

*Nota: sICAM: Molécula de Adhesión Intercelular. sVCAM: Molécula de Adhesión Vascular * El nivel de significación estadística se situó a un valor de $p < 0.05$*

Finalmente, tal y como hipotetizamos se encontró una disminución estadísticamente significativa en la expresión de receptores Fc gamma R1 en monocitos de sangre periférica (12.9 ± 1.4 vs 8.9 ± 1.1 ; $p < 0.001$). Por el contrario no se observaron cambios significativos en el grupo control que no realizó el programa de entrenamiento.

**Grafico 6. Asociación de variables antropométricas y perfil lipídico
sérico del grupo experimental (Tabla 9)**



V. DISCUSIÓN

A la vista de los buenos resultados conseguidos por nuestro programa de tan sólo 8 semanas, en la composición corporal y el perfil lipídico sérico así como en las moléculas de adhesión proinflamatorias, podemos afirmar que cada vez son más las evidencias que sugieren que la actividad física regular puede desempeñar un rol de enorme trascendencia en el manejo del síndrome metabólico.

Al realizar una revisión actualizada de la literatura especializada se evidencia que la actividad física podría llegar a representar un elemento fundamental en la promoción de la salud de la población general y de aquellas personas con síndrome metabólico en particular (Carrol y Dudfield 2004; Dela 2002; Panagiotakos et al. 2004; Ring-Dimitriou et al. 2006). Sin embargo, la duración, volumen e intensidad de las cargas de trabajo requeridas para conseguir tal efecto no siempre se establecen en las publicaciones con la suficiente claridad como para facilitar su reproducibilidad, lo que justificaría seguir trabajando en esta línea de investigación.

La mayor originalidad que aporta nuestro estudio a esta línea de trabajo ha sido la reducción de la duración de los programas de actividad física diseñados para personas con síndrome metabólico (llegando a sólo 8 semanas), con el claro objetivo de aumentar la adhesión a los mismos y su cumplimiento por los participantes.

Así, hemos pasado de programas prácticamente bianuales (Ring-Dimitriou et al. 2006), anuales (Kang et al. 2002) y semestrales (Stewart et al. 2005) con menos sesiones semanales, a otros programas más recientes de tan solo 20 semanas (Green et al. 2004) o incluso 12 semanas (Rosety-Rodriguez et al. 2007; Rosety-Rodriguez et al. 2008a,b) y 8, como el nuestro, que contemplan un mayor número de sesiones por semana.

Consideramos que haber obtenido resultados positivos en este tiempo permitirá a los responsables del programa transmitírselo a los participantes lo que podría contribuir a que éstos incluyan la actividad física regular en su normal estilo de vida al evidenciar de manera objetiva su utilidad. Asimismo permitirá a los responsables del programa introducir aquellos cambios que estimen oportunos (número de sesiones por semana, duración de las sesiones, etc.) si comprueban que los resultados no son los esperados a la hora de diseñar el programa de entrenamiento.

En lo que existe un mayor acuerdo entre los autores es a la hora de elegir programas de entrenamiento de tipo aeróbico, esto es, con actividades de moderada intensidad pero larga duración, para el manejo de estos pacientes (Dela 2002; Franks et al. 2004; Panagiotakos et al. 2004; Ring-Dimitriou et al. 2006).

Por el contrario, el ejercicio extenuante de manera puntual no solo no consigue mejoras en los parámetros estudiados sino que podría empeorarlos como ocurre con los marcadores proinflamatorios (Hirose et al. 2004; Minetto et al. 2005).

Antes de finalizar con este bloque de contenidos relacionados con el programa de actividad física propiamente dicho, merece ser enfatizado que durante la aplicación del mismo no se produjo lesión ni abandono alguno, lo que indicaría claramente no solo la seguridad del mismo sino también su fácil seguimiento. Precisamente la ausencia de lesiones merece un especial énfasis ya que éstas podrían deslucir la imagen saludable del deporte favoreciendo un estilo de vida más sedentario no solo del propio afectado sino también de su entorno más cercano (Luchsinger 2006).

A la vista de todos estos datos, parece evidente que estos programas no pueden ser fruto de la improvisación sino más bien del trabajo de un equipo multidisciplinar que tenga presente a la hora de diseñarlos no solo el cumplimiento de los objetivos previstos sino también que resulten atractivos y sencillos para los participantes, lo que facilitará su adecuado cumplimiento y evitará los temidos abandonos.

Como avanzamos con anterioridad, nuestro programa de entrenamiento de tipo aeróbico de 8 semanas redujo de manera significativa el porcentaje de masa grasa de los participantes determinado mediante bioimpedancia.

Similares resultados han sido referidos con anterioridad por otros autores (Green et al. 2004; Stewart et al. 2005). En este sentido, convendría matizar que establecer una adecuada comparación con otros autores es cuestión harto compleja por las diferencias metodológicas a la hora de la determinación de la misma en los distintos originales, lo que a

su vez limita nuestra capacidad de discusión. Con todo merece ser destacado que nuestro programa tan solo fue de 8 semanas de duración, lejos de los programas anuales o semestrales (Stewart et al. 2005) publicados anteriormente.

En un interesante y reciente trabajo, con una serie de 3421 adultos andaluces (1747 varones y 1674 mujeres) de 25 a 60 años, se demostró que un 18-9% de la muestra presentaba criterios de obesidad ($IMC \geq 30$ mg/kg²) la actividad física regular podría ser una estrategia clave en la lucha contra la obesidad (Mataix et al. 2005).

Y algo similar ocurre entre los más jóvenes, en los que cada vez se evidencia una mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso. De hecho, un reciente estudio multicéntrico desarrollado en Granada, Madrid, Murcia, Santander y Zaragoza señala que en nuestro país hemos pasado de una prevalencia del 13% en 1985 al 35% del año 2002 entre los adolescentes varones mientras que para ellas el cambio fue del 16% al 32% en ese mismo periodo de tiempo (Moreno et al 2005). En este mismo sentido cabría destacar que en algunos de los estudios más recientes ya no se asocian de manera significativa obesidad y nivel socioeconómico bajo ya que en la actualidad ésta afecta casi por igual a los distintos estratos de las sociedades occidentales (Neumark 2004).

Este hecho es de especial interés habida cuenta que la prevalencia de la obesidad parece mostrar un punto de inflexión importante entre el final de la infancia y el inicio de la adolescencia. De ahí la recomendación de iniciar este tipo de intervenciones a edades tempranas ya que los jóvenes obesos presentan un riesgo notablemente mayor de ser adultos

obesos (Harrel et al. 2006). Máxime si tenemos en cuenta los esperanzadores resultados presentados recientemente por Chen et al. (2006) en el que con solo dos semanas de intervención basadas en un programa de entrenamiento aeróbico y en correcciones dietéticas mejoraban los parámetros ensayados (perfil lipídico, glucémico, masa grasa y tensión arterial).

Además del porcentaje de masa grasa corporal, la distribución de ésta resulta de enorme interés clínico. En este sentido, la adiposidad abdominal o central representa uno de los determinantes de mayor importancia a la hora de definir el síndrome metabólico (Alegría et al. 2005; Goodpaster et al. 2005; Paccaud 2000).

Las técnicas de imagen son las que proporcionan una valoración más exacta de la grasa intraabdominal (Donnelly et al. 2003). Sin embargo, éstas requiere un instrumental de elevado coste y gran complejidad técnica que obliga a contar con un personal entrenado. A esto hay que añadir la existencia de estudios que no han encontrado diferencias significativas en la estimación grasa mediante resonancia magnética y métodos antropométricos lo que justificaría la utilización de variables antropométricas en este tipo de estudios (Chan et al. 1998).

Consecuentemente se procedió a la determinación de índices antropométricos como el perímetro de la cintura y el índice cintura cadera como indicadores de la distribución abdominal o central. En nuestro caso particular, los valores de éstos índices nos sugieren un predominio claro de la adiposidad central o abdominal compatible con los criterios diagnósticos establecidos en el Adult Panel III (ATP-III).

Como se avanzó al formular nuestra hipótesis, el ejercicio regular durante 8 semanas disminuyó los perímetros de cintura, cadera e índice cintura/cadera de los participantes.

Habida cuenta que es el tipo de distribución más que la cantidad de masa grasa la que se asocia con un mayor riesgo cardiovascular entre las personas con síndrome metabólico, al estudiar a este tipo de pacientes el perímetro de la cintura cobra una mayor trascendencia que el Índice de Masa Corporal. Este hecho, ampliamente aceptado al hacer una revisión de la literatura especializada, es puesto en entredicho por Alegría et al. (2005) para los que el Índice de Masa Corporal podría desempeñar un papel más importante que el que se presupone hasta el momento. En nuestra opinión, compartida con la de otros autores (Goodpaster et al. 2005; Serrano, 2005) la principal limitación del estudio de Alegría et al. (2005) no es darle importancia al IMC, sino hacerlo a expensas de descartar la utilización en clínica del Perímetro de la Cintura.

En lo que al perfil lipídico y glucémico sérico se refiere, en líneas generales sus niveles cumplían los criterios previstos recientemente por el Adult Panel III (ATP-III). Tal y como habíamos previsto al formular nuestra hipótesis de trabajo, al finalizar el programa de entrenamiento de 8 semanas observamos una mejoría estadísticamente significativa del perfil lipídico sérico de los participantes.

Concretamente encontramos una disminución de los niveles de Colesterol total, colesterol LDL y Triglicéridos mientras el colesterol-

HDL aumentaba. Resultados similares han sido descritos en pacientes con síndrome metabólico tras realizar un programa de entrenamiento aeróbico de 36 (Christ et al. 2004), 24 (Kraus et al. 2002) y 20 semanas (Green et al. 2004; Katzmarzyk et al. 2001). Kukkonen-Harjula et al. (2005) han referido mejoras significativas del perfil lipídico en adultos varones con síndrome metabólico tras un programa de 8 semanas si bien se asoció a un régimen dietético durante ese tiempo.

Este efecto beneficioso del entrenamiento aeróbico sobre el perfil lipídico sérico no solo ha dado buenos resultados entre varones sino también entre mujeres. En esta misma línea argumental encontramos los resultados publicados por Janssen et al. (2002) en los que la actividad física regular mejoraba el perfil lipídico de mujeres post-menopáusicas con síndrome metabólico.

Como acabamos de ver, el entrenamiento aeróbico desempeña un importante papel en la mejora del metabolismo lipídico en la población general. Por el contrario, los resultados publicados con regímenes de entrenamiento anaeróbicos son enormemente contradictorios de ahí que se prefieran para conseguir otros objetivos como el aumento de masa y fuerza muscular (King et al. 1995; Smutok et al. 1993).

Con respecto al metabolismo glucídico, se observó una mejoría significativa de la glucemia tras finalizar nuestro programa de entrenamiento aeróbico de 8 semanas. En esta misma línea, Pritchett et al. (2005) y Sakamoto et al. (2005) demostraron el importante papel que el ejercicio podría desempeñar en la intolerancia a la glucosa entre adultos con síndrome metabólico. De manera más detallada, Ring-Dimitriou et

al. (2006) acaban de publicar excelentes resultados tras un programa de 24 meses de entrenamiento aeróbico. En este sentido merece ser destacado que nuestro programa ya obtiene este tipo de mejoras con solo 8 semanas de entrenamiento, lo que evitaría los abandonos de los participantes tan temidos por los responsables de este tipo de programas.

Un estudio de gran interés en este campo fue el publicado recientemente por Houmard et al. (2004). Según estos autores, para obtener un efecto beneficioso en el metabolismo glucídico, no solo era importante controlar el tipo de ejercicio impuesto en nuestro programa, a saber, de tipo aeróbico, sino la duración a la semana de ese programa, estableciéndose un rango de efectividad que oscila entre los 115 y 170 minutos/semana de actividad física.

En lo que aún no existe acuerdo es en la intensidad a la que se debería trabajar para obtener unos mejores resultados. Y es que tanto Mayer-Davis et al. (1998), con un programa de intensidad ligera-moderada, como Kang et al. (1996), con otro de intensidad moderada-intensa, han publicado buenos resultados tras completar sus respectivos programas de entrenamiento. Otro de los aspectos más novedosos de nuestro trabajo es el de ir aumentando progresivamente la intensidad de trabajo de los participantes, con lo que nuestro programa podría obtener los beneficios tanto de uno como de otro extremo.

Tal y como avanzamos al referirnos al perfil lipídico, Kukkonen-Harjula et al. (2005) han referido mejoras significativas del metabolismo glucídico en adultos varones con síndrome metabólico tras un programa de 8 semanas si bien se asoció a un régimen dietético durante ese tiempo.

De manera similar, Janssen et al. (2002) también refirió dicha mejoría en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

En lo que respecta al comportamiento de los mediadores proinflamatorios, probablemente sea la práctica regular de actividad física la estrategia terapéutica que menos atención ha recibido en este contexto. De ahí la importancia y la justificación de haber diseñado el presente trabajo.

Tal y como preveíamos al formular nuestra hipótesis de trabajo, la actividad física regular de tipo aeróbico consiguió reducir de manera estadísticamente significativa los niveles plasmáticos de moléculas proinflamatorias de adhesión ensayados en mujeres adultas con síndrome metabólico.

Resultados similares han sido publicados por Olson et al. (2007) en mujeres con sobrepeso tras someterse a un programa de entrenamiento de tipo aeróbico. El principal inconveniente que plantean los dos programas diseñados por estos autores es su duración anual lo que puede llevar al abandono a los participantes en el mismo. En este sentido merece ser enfatizado que nuestro programa consigue una mejora significativa en solo 8 semanas.

En esta misma línea, Roberts et al. (2006) consigue muy buenos resultados con un protocolo de intervención mixto basado en un programa de entrenamiento de tipo aeróbico complementado con una modificación de la dieta de los participantes.

Por el contrario Hatunic et al. (2007) refirieron un descenso de los niveles plasmáticos de sICAM y sVCAM tras completar un programa de entrenamiento aeróbico aunque éste no llegó a ser estadísticamente significativo. Este hecho podría deberse a defectos metodológicos ya que los autores no aseguran en su trabajo haber controlado las intensidades de trabajo durante las sesiones de entrenamiento.

Aunque la mayoría de estudios que aplican programas basados en ejercicio los hacen de tipo aeróbico existen algunos originales que aplicaron programas de entrenamiento anaeróbico o de fuerza. A modo de ejemplo, Olsen et al. (2006) refirieron que un programa de entrenamiento de fuerza de un año de duración también mejoraba el estatus proinflamatorio de los participantes diagnosticados de obesidad. En el otro extremo, Petridou et al. (2007) no consiguen modificación alguna tras desarrollar una única sesión de entrenamiento ni entre participantes obesos ni entre aquellos con normopeso. Con todo, sobre este tipo de programas existe menor atención en la literatura especializada por lo que sería de gran interés para profundizar en esta línea de trabajo.

Sea como fuere, de acuerdo con los resultados presentados por Maeda et al. (2006) esta mejora podría explicarse, al menos en parte, por una disminución del porcentaje de masa grasa especialmente la de tipo abdominal o central. Y en cualquier caso, haber conseguido mejorar la disfunción endotelial resulta de especial interés ya que estas moléculas (especialmente sICAM, sVCAM, E-Selectina) desempeñan un papel

esencial en la aparición y progresión de la placa de ateroma en el contexto de una evidente disfunción endotelial (Meigs et al. 2004).

En esta misma línea, autores como Balagopal et al. (2005), Kondo et al. (2006), Scheett et al. (2002) han referido recientemente como la actividad física regular de tipo aeróbico mejoraba los niveles séricos de mediadores proinflamatorios como TNF- α , IL-6 o PCR en jóvenes sanos. A modo de ejemplo, Kondo et al. (2006) refieren un descenso de casi el 40% de los niveles séricos de TNF- α tras un programa de entrenamiento de 7 meses que redujo un 14% el porcentaje de masa grasa.

La relación entre status proinflamatorio y obesidad se conoce desde hace algo más de una década gracias a los clásicos trabajos de Hotamisligil et al. (1993) en los que se evidencian altos niveles de TNF asociados de manera significativa a la obesidad. Posteriormente se comprobó que los niveles de otras citocinas e incluso de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) también se encontraban sobreexpresados (Lyon et al. 2003; Kern et al. 2001; Ziccardi et al. 2002).

Lejos queda la visión inerte del tejido adiposo al que más bien se atribuyen importantes funciones endocrinas, (De Carvalho et al. 2006). Incluso podemos ir más allá y aceptar que los adipocitos de la grasa visceral o abdominal jugarían un papel más importante que la subcutánea en la producción de estos mediadores como demuestran los mayores niveles de ARNm encontrados en las primeras (Duserre et al. 2000; Kern et al. 2001).

Partiendo de la premisa de que los adipocitos son importantes productores de citokinas proinflamatorias como TNF- α y la IL-6, que a su vez representan el principal estímulo para la liberación de moléculas de adhesión, el descenso de éstas en nuestros participantes podría explicarse, al menos en parte, por el descenso en el porcentaje de masa grasa producido por nuestro programa de entrenamiento de 8 semanas (Kondo et al. 2004). Y lo que es igualmente importante: por el descenso registrado en los índices de adiposidad central que sugieren una reducción de este componente, a la sazón, el que mayor actividad secretora de adipokinas presenta (Carrol y Dudfield, 2004; Han y Lean, 2006; Seidell et al. 1991).

En este mismo sentido quedaría justificado el descenso de los niveles de PCR sintetizada a nivel hepático ya que su principal estímulo es precisamente la IL-6 (Ridker et al. 2002). Este hallazgo sería de gran interés ya que los niveles de este reactante de fase aguda se han asociado fuertemente con cardiopatía isquémica en pacientes con síndrome metabólico (Mcneill et al. 2005).

Otros autores refieren que el mecanismo de acción de la actividad física sería mejorar la resistencia a la insulina, ya que al aumentar la capilarización y flujo a nivel muscular, se aumentaría el metabolismo oxidativo y la actividad de la enzima glucógeno sintetasa de las fibras musculares tipo I que son altamente sensibles a la insulina (Bruce y Hawley 2004; He et al. 2004). La consecuencia final es que al mejorar la sensibilidad de la insulina a nivel periférico se contribuiría a reducir el porcentaje de masa grasa lo que finalmente reduciría los niveles de

mediadores proinflamatorios secretados por los adipocitos y conocidos genéricamente como adipokinas, (Duncan et al. 2003; Ryan et al. 2004).

En esta misma línea argumental, Kondo et al. (2006) refirieron que el ejercicio regular aumentó de manera significativa los niveles séricos de adiponectina, otra proteína biológicamente activa secretada por los adipocitos entre cuyas funciones destaca la mejora de la resistencia a la insulina y del metabolismo lipídico. De manera similar un estudio realizado por Yatagi et al. (2003) en jóvenes varones sanos también encontró modificaciones significativas en la adiponectinemia en los participantes en un programa de entrenamiento. Por el contrario, las diferencias referidas por Hara et al. (2005) no fueron estadísticamente significativas. Y todo ello no solo ocurriría en el caso de adultos sino también entre adolescentes varones tal y como avanzaron recientemente Kelly et al. (2004).

Por el contrario, los cambios referidos por Barbeau et al. (2002) y Nassis et al. (2005) tras un programa de entrenamiento no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo ambos plantean algunas dudas desde el punto de vista estrictamente metodológico que podrían introducir sesgos a la hora de elaborar sus conclusiones. Centrándonos en el último de estos originales, Nassis et al. (2005) diseñaron un protocolo de 12 semanas con 3 sesiones/semana. Al igual que nuestro protocolo establece un periodo de calentamiento, otro de parte principal y finalmente la vuelta a la calma. Su punto más débil radica en la parte principal de cada sesión de trabajo, la de mayor duración, en la que se realizan deportes como balonmano, voleibol o baloncesto con vistas a

aumentar la motivación de los jóvenes tal y como publicaron en su día Gutin et al. (1999).

Sin embargo, al ser actividades acíclicas, el desempeño de los participantes depende mucho de donde esté el balón en ese momento, y en consecuencia, no todos los participantes se encuentran trabajando a la intensidad impuesta por los investigadores durante el tiempo previsto, llegando a pasar largos ratos en reposo. Lo que a la sazón se traducirá en la no consecución de los objetivos por parte de los responsables del programa. Los autores reconocen en parte el problema y para compensarlo establecen una serie de puntos que canjearían por regalos, para mantener la intensidad. Sin embargo no parece que fuera muy eficaz esta última estrategia.

En nuestro caso la parte principal comprendía la realización de actividades individuales (natación, jogging, ciclismo, etc.) en los que todos participan con igual intensidad durante el tiempo establecido, como demuestran los datos derivados del seguimiento por telemetría de la frecuencia cardiaca mediante cardiofrecuenciómetro.

Por el contrario, el ejercicio extenuante realizado de manera puntual se ha relacionado con un aumento estadísticamente significativo de los mediadores proinflamatorios, fundamentalmente de las IL-1, IL-6 y TNF. Y a la sazón, de los niveles plasmáticos de la proteína C reactiva (PCR) cuyo principal estímulo es precisamente la IL-6 (Hirose et al. 2004; Ostrowski et al. 1999; Siegel et al. 2001; Suzuki et al. 2002; Weight et al. 1991).

Continuando con esta misma línea argumental aunque de manera más detallada, Weight et al. (1991) refirieron un aumento significativo de los niveles de IL-1 y PCR así como una leucocitosis tras una maratón de 42 km. Más recientemente, un estudio realizado sobre 55 maratonianos reveló que al finalizar la prueba se encontró un aumento significativo de los niveles de PCR (Siegel et al. 2001).

El principal estímulo de esta respuesta aguda al ejercicio sería el daño muscular como demuestra la correlación de estos mediadores con marcadores de daño muscular como la creatin kinasa (CK), fundamentalmente tras ejercicios de tipo excéntrico. Y esta respuesta va a ser mucho mayor cuanto mayor sea la intensidad del ejercicio y el grupo muscular implicado (Nosaka y Clarkson 1996; Pedersen et al. 2001).

Sin embargo el mecanismo íntimo de acción por el que el ejercicio regular reduce los niveles de mediadores proinflamatorios aún sigue siendo motivo de numerosos estudios. La actividad física se ha relacionado, aunque inversamente, con la edad, tabaco, alcohol, hipertensión, dislipemia y resistencia a la insulina, que curiosamente se han asociado con altos niveles de citocinas proinflamatorias (Ford, 2002; Yudkin et al. 1999).

Una vez demostrado parte de los beneficios de la actividad física en jóvenes adultos con síndrome metabólico, nos pareció de interés trabajar en la búsqueda de herramientas que contribuyeran a una mejora sustancial del manejo clínico que se realiza a todas estas personas en

general y del seguimiento médico-deportivo de los que se sometían a este tipo de programas de entrenamiento en particular.

En este sentido, diseñamos parte de nuestro trabajo con el objetivo fundamental de estudiar una posible correlación entre variables antropométricas y séricas (perfil lipídico y glucídico sérico así como mediadores proinflamatorios) en varones jóvenes adultos con síndrome metabólico tanto antes como después de la aplicación de nuestro programa de intervención.

Antes de llegar a éstas, también hemos establecido correlaciones estadísticamente significativas entre los propios parámetros antropométricos estudiados siendo el de mayor fuerza de asociación el que se produjo entre el perímetro de la cintura y el porcentaje de masa grasa.

Nuestros resultados parecen sugerir que el índice cintura/cadera presenta una fuerte asociación positiva con la ratio colesterol total/colecsterol HDL descrito en el clásico estudio Framingham como uno de los mejores predictores de enfermedad coronaria (Castelli 1988). Y más recientemente en el proyecto ARIC, el índice cintura/cadera se mostró como uno de los factores de riesgo ateromatosos más importantes en la comunidad (Chambless et al. 1997).

Como cabría esperar, encontramos una asociación negativa aunque estadísticamente significativa entre los parámetros antropométricos ensayados (índice de masa corporal; índice

cintura/cadera; perímetro cintura) y colesterol-HDL, como ya avanzaron (Lemieux et al. 1995).

Recientes estudios han asociado la disfunción endotelial no solo con la grasa abdominal (Couillard et al. 2005) sino también con resistencia a la insulina (Weyer et al. 2002). En nuestro caso hemos encontrado la mayor fuerza de asociación se estableció entre índice cintura/cadera y los niveles plasmáticos de E-selectina y sICAM lo que sugiere una vez más la importancia de la grasa abdominal o visceral.

Sea como fuere, la utilidad práctica de proponer un marcador antropométrico como predictor del comportamiento lipídico sérico o de mediadores proinflamatorios parece evidente: consistiría en predecir el comportamiento de estas últimas variables de manera rápida, sencilla, económica e incruenta.

Con todo, futuros estudios en los que se investiguen nuevas asociaciones entre éstas u otras variables son necesarios para contribuir a un mejor seguimiento y manejo de estos pacientes en general y cuando se someten a este tipo de programas en particular. Datos que en caso afirmativo podrían llegar a utilizarse como refuerzo positivo para las participantes y su entorno familiar para seguir manteniendo este tipo de programa y a ser posible, incluirlo en su normal estilo de vida.

Finalmente y a la vista de todas estas razones, coincidimos plenamente con la práctica totalidad de autores consultados en que esta línea de trabajo, necesita aún grandes esfuerzos para su consolidación y mejora, por lo que futuros estudios serán acogidos de manera entusiasta.

Y por otro lado, aunque no por ello menos importante, sería de enorme interés abrir nuevas líneas de trabajo en los que los programas de intervención basados en actividad física se centren en otras patologías de gran prevalencia en nuestro medio.

VI. CONCLUSIONES

A tenor de los resultados obtenidos tras la aplicación de un programa de actividad física de tipo aeróbico y de intensidad ligera-moderada, que diseñamos en colaboración de un equipo multidisciplinar, a jóvenes adultos con diagnóstico clínico de síndrome metabólico, podemos elevar las siguientes conclusiones:

1. Que tras completar nuestro protocolo de intervención se observa una mejora estadísticamente significativa del perfil lipídico sérico y de parámetros cineantropométricos (porcentaje de masa grasa e índices de distribución) en adultos con síndrome metabólico.

2. Que tras completar nuestro protocolo de intervención se observa una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de moléculas de adhesión proinflamatorias (sICAM y E-Selectina) en adultos con síndrome metabólico.

3. Que tras completar nuestro protocolo de intervención se observa una disminución estadísticamente significativa de la expresión de receptores FC gamma R1 en adultos con síndrome metabólico.

4. Que se han establecido correlaciones estadísticamente significativas entre los propios parámetros cineantropométricos y serohemáticos ensayados, lo que podría contribuir a facilitar el seguimiento médico-deportivo de los participantes en este tipo de programas.

VII. REFERENCIAS

Abrescia P, Golino P. Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005; 3: 159-171.

Adult Treatment Panel III. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *J Am Med Assoc.* 2001; 285: 2486-97.

Aguilo A, Tauler P, Fuentespina E, Tur JA, Cordova A, Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiol Behav.* 2005; 84: 1-7.

Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11: 327-32.

Aksoy Y, Sanal O, Metin A, Tezcan I, Ersoy F, Ogus H, et al. Antioxidant enzymes in red blood cells and lymphocytes of ataxia-telangiectasia patients. *Turk J Pediatr.* 2004; 46: 204-207.

Alegría E, Cordero E, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58: 797-806.

Alvarez-León EE, Ribas L, Sertra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc).* 2003; 120: 172-174

American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise, testing, and prescription. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.

Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. 2004.

Balogopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E, Gidding S. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory

- state associated with obesity: randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr*. 2005; 146: 342-8.
- Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005; 28: 385-90.
- Barbeau P, Litaker M, Woods KF, Lemmon CR, Humphries M, Owens S. Hemostatic and inflammatory markers in obese youths: effects of exercise and adiposity. *J Pediatr*. 2002; 141: 415-420.
- Barriguet Andreu MI, Ceballos Pozo M, Diaz Almagro MD, Perez-Calderon Russi L, Garcia Forcada L, Perez Martin A. The prevalence of juvenile obesity in 2 rural populations. An anthropometric study. *Aten Primaria*. 1999; 24: 584-588.
- Beers SL, Abramo TJ. Otitis externa review. *Pediatr Emerg Care*. 2004; 20: 250-256.
- Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002; 252: 283-94.
- Brailly H, Montero-Julian FA, Zuber C. Total interleukin-6 in plasma measured by immunoassay. *Clin Chem*. 1994; 40: 116-23.
- Bruce CL, Hawley JA. Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 1196-1201.
- Busetto L, Baggio MB, Zurlo F, Carraro R, Digito M, Enzi G. Assessment of abdominal fat distribution in obese patients: anthropometry versus computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992; 16: 731-736.
- Byrne HK, Wilmore JH. The effects of a 20-week exercise training program on resting metabolic rate in previously sedentary, moderately obese women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001; 11: 15-31.

- Capel ID, Dorrell HM. Abnormal antioxidant defense in some tissues of congenitally obese mice. *Biochem J.* 1984; 219: 41-49.
- Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med.* 2004; 34: 371-418.
- Carter JEL. Physical structure of Olympic athletes. Part I: The Montreal Olympic Games Anthropological Project. In: Jokl E. editor, *Medicine and Sport*. Karger: Basel; 1982.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease-the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol.* 1988; 4: 5-10.
- Chaiwanichsiri D, Sanguanrungrasirikul S, Suwannakul W. Poor physical fitness of adolescents with mental retardation at Rajanukul School, Bangkok. *J Med Assoc Thai.* 2000; 83: 1387-1392.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 483-494.
- Chan YL, Leung SS, Lam WW, Peng XH, Metreweli C. Body fat estimation in children by magnetic resonance imaging, bioelectrical impedance, skinfold and body mass index: a pilot study. *J Paediatr Child Health.* 1998; 34: 22-28.
- Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ.* 2006; 332: 521-5.
- Chandra RK, Kumari S. Nutrition and immunity: an overview. *J Nutr.* 1994; 124: 1433-1435.

- Chang SP, Chen YH, Chang WC, Liu IM, Cheng JT. Increase of anti-oxidation by exercise in the liver of obese Zucker rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004; 31: 506-511.
- Chen AK, Roberts CK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children. Metabolism. 2006; 55: 871-8.
- Chrysohoou C, Panagiotakis DB, Pitsavos C, et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 152-8.
- Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, Liou HS, Shieh SM. Relationship between anthropometric variables and lipid levels among school children: The Taipei Children Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998; 22: 66-72.
- Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? Am J Clin Nutr. 2000; 72: 637-646.
- Corti A, Fassina G, Marcucci F, Barbanti E, Cassani G. Oligomeric Tumor necrosis factor- slowly converts into inactive forms at bioactive levels. Biochem J. 1992; 284: 905-10.
- Cottam DR, Schaefer PA, Fahmy D, Shaftan GW, Angus LD. The effect of obesity on neutrophil Fc receptors and adhesion molecules (CD16, CD11b, CD62L). Obes Surg. 2002;12: 230-5.
- Cottam DR, Schaefer PA, Shaftan GW, Angus LD. Dysfunctional immune-privilege in morbid obesity: implications and effect of gastric bypass surgery. Obes Surg. 2003; 13: 49-57.
- Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, Lamarche B, Bergeron N. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 6454-9.

de Carvalho MH, Colaco AL, Fortes ZB. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50: 304-12.

Dela F. Physical training in the treatment of metabolic syndrome. *Ugeskr Laeger.* 2002; 164: 2147-52.

Dente FL, Carnevali S, Bartoli ML, Cianchetti S, Bacci E, Di Franco A, Vagaggini B, Paggiaro P. Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 312-20.

Despres JP, Allard C, Tremblay A, Talbot J, Bouchard C. Evidence for a regional component of body fatness in the association with serum lipids in men and women. *Metabolism.* 1985; 34: 967-973.

Di Giovine F, Duff G. Interleukin 1: the first interleukin. *Immunol Today.* 1990; 11: 13–20.

Donnelly LF, O'Brien KJ, Dardzinski BJ, Poe SA, Bean JA, Holland SK, et al. Using a phantom to compare MR techniques for determining the ratio of intraabdominal to subcutaneous adipose tissue. *Am J Roentgenol.* 2003; 180: 993-98.

Duncan CS, Blimkie CJ, Cowell CT, Burke ST, Briody JN, Howman-Giles R. Bone mineral density in adolescent female athletes: relationship to exercise type and muscle strength. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34: 286-294.

Duncan GE, Perry MG, Theriaque DW. Exercise training without weight loss increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care.* 2003; 26: 557-562.

Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974; 32: 77-97.

Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues.

Biochim Biophys Acta. 2000; 1500: 88-96.

Dvorakova-Lorenzova A, Suchanek P, Havel PJ, Stavek P, Karasova L, Valenta Z, Tintera J, Poledne R. The decrease in C-reactive protein concentration after diet and physical activity induced weight reduction is associated with changes in plasma lipids, but not interleukin-6 or adiponectin. Metabolism. 2006; 55: 359-65.

EGIR. European group for the study of insulin resistance. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab. 2002; 28: 364-376.

Eiholzer U, Blum WF, Molinari L. Body fat determined by skinfold measurements is elevated despite underweight in infants with Prader-Labhart-Willi syndrome. J Pediatr. 1999; 134: 222-225.

Ellis KJ, Shypailo RJ. Bone mineral and body composition measurements: cross-calibration of pencil-beam and fan-beam dual-energy X-ray absorptiometers. Journal of Bone and Mineral Research. 1998; 13: 1613-1618.

Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetiere P, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Coronary Heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris Prospective Study, ten years later. Horm Metab Res. 1995; 17: 41-46.

Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Waist-to-hip ratio is a better screening measure for cardiovascular risk factors than other anthropometric indicators in Tehranian adult men. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28: 1325-1332.

- Esparza F. Manual de cineantropometría. Pamplona: Fmede; 1993.
- Espósito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004; 14: 228-232.
- Evelo CT, Palmen NG, Artur Y, Janssen GM. Changes in blood glutathione concentrations, and in erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase activity after running training and after participation in contests. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992; 64: 354-358.
- Eylar E, Baez I, Navas J, Mercado C. Sustained levels of ascorbic acid are toxic and immunosuppressive for human T cells. *Health Sci J*. 1996; 15: 21-26.
- Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity, *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 424-431.
- Fidler DJ, Hodapp RM. Importance of typologies for science and service in mental retardation. *Ment Retard*. 1998; 36: 489-495.
- Fisher E. Behavioral weight reduction program for mentally retarded adult females. *Percept Mot Skills*. 1986; 62: 359-362.
- Ford ES, The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Atherosclerosis* 2003; 168: 351-358.
- Franks PW, Ekelund U, Brage S, Wong MY, Wareham NJ. Does the association of habitual physical activity with the metabolic syndrome differ by level of cardiorespiratory fitness?. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1187-93.
- Fredrikson GN, Hedblad B, Nilsson JA, Alm R, Berglund G, Nilsson J. Association between diet, lifestyle, metabolic cardiovascular risk factors, and plasma C-reactive protein levels. *Metabolism*. 2004; 53: 1436-42.
- Gappmaier E, Lake W, Nelson AG, Fisher AG. Aerobic exercise in water

- versus walking on land: effects on indices of fat reduction and weight loss of obese women. *J Sports Med Phys Fitness*. 2006; 46: 564-9.
- Gelb SA. One number fits all? Why typology is poor science. *Ment Retard*. 1998; 36: 496-498.
- Goldfield GS, Cloutier P, Mallory R, Prud'homme D, Parker T, Doucet E. Validity of foot-to-foot bioelectrical impedance analysis in overweight and obese children and parents. *J Sports Med Phys Fitness*. 2006; 46: 447-53.
- Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harriss TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM. Obesity, regional body fat distribution and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 777-783
- Grant S, Todd K, Aitchison TC, Kelly P, Stoddart D. The effects of a 12-week group exercise programme on physiological and psychological variables and function in overweight women. *Public Health*. 2004; 118: 31-42.
- Green JS, Stanforth PR, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Wilmore JH. The effects of exercise training on abdominal visceral fat, body composition, and indicators of the metabolic syndrome in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy: the HERITAGE family study. *Metabolism*. 2004; 53: 1192-6.
- Gutin B, Riggs S, Ferguson M. Description and process evaluation of a physical training program for obese children. *Res Q Exerc Sport*. 1999; 70: 65-69.
- Halliday G, Robinson SR, Shepherd C, Kril J. Alzheimer's disease and inflammation: a review of cellular and therapeutic mechanisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000; 27: 1-8.
- Han B, Lean MEJ. Metabolic syndrome. *Medicine*. 2006; 34: 536-542.

Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 174-178.

Hara T, Jujiwara H, Nakao H, Miura T, Yoshikawa T, Fujimoto S. Body composition is related to increased adiponectin levels rather than training in young obese men. *Eur J Appl Physiol.* 2005; 94: 520-524.

Harrell JS, Jessup A, Greene N. Changing our future: obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *J Cardiovasc Nurs.* 2006; 21: 322-30.

Hatunic M, Finucane F, Burns N, Gasparro D, Nolan JJ. Vascular inflammatory markers in early-onset obese and type 2 diabetes subjects before and after three months' aerobic exercise training. *Diab Vasc Dis Res.* 2007; 4: 231-4.

Hayes M, Chustek M, Heshka S, Wang Z, Pietrobelli A, Heymsfield SB. Low physical activity levels of modern Homo sapiens among free-ranging mammals. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2005; 29: 151-156.

He J, Goodpaster BH, Kelley DE. Effects of weight loss and physical activity on muscle lipid content and droplet size. *Obes Res.* 2004; 12: 761-769.

Hennekens CH, Buring JE, Peto R. Antioxidant vitamins--benefits not yet proved. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1080-1081.

Henze C, Plaza CI. Public health issue brief: physical education: year end report-2004. *Issue Brief Health Policy Track Serv.* 2004; 1: 1-16.

Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, Suzuki K. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev.* 2004; 10: 75-90.

- Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2004; 11: 265-70.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259: 87-91.
- Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2004; 96: 101-6.
- Hulbert AJ. Life, death and membrane bilayers. *J Exp Biol.* 2003; 206: 2303-2311.
- Hunter GR, Kekes-Szabo T, Snyder SW, Nicholson C, Nyikos I, Berland L. Fat distribution, physical activity, and cardiovascular risk factors. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; 29: 362-369.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683-9.
- Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care.* 2002; 25: 431-8.
- Johnson LJ, Meacham SL, Kruskall LJ. The antioxidants vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J Agromedicine.* 2003; 9: 65-82.
- Jones BM, Chiu SS, Wong WH, Lim WW, Lau YL. Cytokine profiles in human immunodeficiency virus-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *MedGenMed.* 2005; 7: 71.
- Kang J, Robertson RJ, Hagberg JM, Kelley DE, Goss FL, DaSilva SG,

Suminski RR, and Utter AC. Effect of exercise intensity on glucose, and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19 : 341-349.

Kang HS, Gutin B, Barbeau P, Owens S, Lemmon CR, Allison J, Litaker MS, Le NA. Physical training improves insulin resistance syndrome markers in obese adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34: 1920-7.

Katzmarzyk PT, Leon AS, Rankinen T, Gagnon J, Skinner JS, Wilmore JH, et al. Changes in blood lipids consequent to aerobic exercise training related to changes in body fatness and aerobic fitness. *Metabolism.* 2001; 50: 841-848.

Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 434-439.

Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR. Inflammation, insulin and endothelial function in overweight children and adolescent: the role of exercise. *J Pediatr.* 2004; 145: 713-716.

Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab Disord.* 2001; 280: 745-751.

Khaodhriar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004; 28: 410-5.

Kimura Y. Cytokines and chemokines induced by influenza virus infection. *Nippon Rinsho.* 2006; 64: 1822-7.

King D, Mace FC. Acquisition and maintenance of exercise skills under normalized conditions by adults with moderate and severe mental retardation. *Ment Retard.* 1990; 28: 311-317.

- Koleva M, Nacheva A, Boev M. Somatotype and disease prevalence in adults. *Rev Environ Health*. 2002; 17: 65-84.
- Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1483-9.
- Kruth HS. Macrophage foam cells and atherosclerosis. *Front Biosci*. 2001; 6: 429-455.
- Kukkonen-Harjula KT, Borg PT, Nenonen AM, Fogelholm MG. Effects of a weight maintenance program with or without exercise on the metabolic syndrome: a randomized trial in obese men. *Prev Med*. 2005; 41: 784-90.
- Kvist H, Hallgren P, Jonsson L, Pettersson P, Sjöberg C, Sjöström L, Björntorp P. Distribution of adipose tissue and muscle mass in alcoholic men. *Metabolism*. 1993; 42: 569-573.
- Lauer MS, Frances GS, Olin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic incompetence response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999; 281: 524-529.
- Laufs U, Wassmann S, Czech T, Munzel T, Eisenhauer M, Böhm M, Nickenig G. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 809-814.
- Lizzer S, Boirie Y, Meyer M, Vermorel M. Evaluation of two foot-to-foot bioelectrical impedance analysers to assess body composition in overweight and obese adolescents. *Br J Nutr*. 2003; 90: 987-92.
- Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem*. 1998; 35: 745-53.

- Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20: 618-624.
- Lemos-Santos MG, Valente JG, Goncalves-Silva RM, Sichieri R. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of serum concentration of lipids in Brazilian men. *Nutrition*. 2004; 20: 857-862.
- Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33: 502-515.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-4
- Lindberg UB, Crona N, Silfverstolpe G, Bjorntorp P, Rebuffe-Scrive M. Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm Metab Res*. 1990; 22: 345-351.
- Lonn L, Kvist H, Ernest I, Sjostrom L. Changes in body composition and adipose tissue distribution after treatment of women with Cushing's syndrome. *Metabolism*. 1994; 43: 1517-1522.
- Lucas JW, Schiller JS, Benson V. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2001. *Vital Health Stat*. 10. 2004; 218: 1-134.
- Luchsinger JA. A work in progress: the metabolic syndrome. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2006; 10: 19.
- Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition*. 2004; 20: 632-644.
- Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003; 144: 2195-2200.

Maccioni RB, Munoz JP, Barbeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. Arch Med Res. 2001; 32: 367-81.

Maeda S, Jesmin S, Iemitsu M, Otsuki T, Matsuo T, Ohkawara K, Nakata Y, Tanaka K, Goto K, Miyauchi T. Weight loss reduces plasma endothelin-1 concentration in obese men. Exp Biol Med (Maywood). 2006; 231: 1044-7.

Maki KC, Kritsch K, Foley S, Soneru I, Davidson MH. Age-dependence of the relationship between adiposity and serum low density lipoprotein cholesterol in men. J Am Coll Nutr. 1997; 16: 578-583.

Martinez JA, Moreno B, Martinez-Gonzalez MA. Prevalence of obesity in Spain. Obes Rev. 2004; 5: 171-172.

Mataix J, Lopez-Frias M, Martinez-de-Victoria E, Lopez-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Factors associated with obesity in an adult Mediterranean population: influence on plasma lipid profile. J Am Coll Nutr. 2005; 24: 456-65.

Mayer-Davis EJ, E'Agostino R, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, and Bergman RN. Intensity, and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. JAMA. 1998; 279: 669-674.

McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Nosaka K, Clarkson PM. Changes in indicators of inflammation after eccentric exercise of the elbow flexors. Med Sci Sports Exerc. 1996; 28: 953-61.

Megnien JL, Denarie N, Cocaül M, Simon A, Levenson J. Predictive value of waist-to-hip ratio on cardiovascular risk events. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23: 90-97.

- Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2004; 291: 1978-86.
- Metin G, Atukeren P, Alturfan AA, Gulyasar T, Kaya M, Gumustas MK. Lipid peroxidation, erythrocyte superoxide-dismutase activity and trace metals in young male footballers. Yonsei Med J. 2003; 44: 979-986.
- Michaelsen A, Lehmann N, Pithan C, et al. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Nutr. 2006; 60: 478-85.
- Michiels C, M. Raes, O. Toussaint and J. Remacle, Importance of Se-Glutathione Peroxidase, Catalase and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. Free Radic Biol Med. 1994; 17: 235-248.
- Minetto M, Rainoldi A, Gazzoni M, Terzolo M, Borrión P, Termine A, Saba L, Dovio A, Angeli A, Paccotti P. Differential responses of serum and salivary interleukin-6 to acute strenuous exercise. Eur J Appl Physiol. 2005; 93: 679-86.
- Miquel J, Ramirez-Bosca A, Soler A, Diez A, Carrion-Gutierrez MA, Diaz-Alperi J, Quintanilla-Ripoll E, Bernd A, Quintanilla-Almagro E. Increase with age of serum lipid peroxides: implications for the prevention of atherosclerosis. Mech Ageing Dev. 1998; 100: 17-24.
- Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S, Haga S, Ji LL, Ohno H. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. Eur J Appl Physiol. 2001; 84: 1-6.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 4196-200.

- Moreira-Andres MN, del Canizo-Gomez FJ, Losa MA, Ferrando P, Gomez de la Camara A, Hawkins FG. Comparison of anthropometric parameters as predictors of serum lipids in premenopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 340-347.
- Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Sarria A, Bueno M. Indices of body fat distribution in Spanish children aged 4.0 to 14.9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25:175-181.
- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, Gonzalez-Gross M, Sarria A, Marcos A, Bueno M. Overweight, Obesity and Body Fat Composition in Spanish Adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2005; 49: 71-76.
- Neumark-Sztainer D. Addressing obesity and other weight-related problems in youth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159: 290-291.
- No autores. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose intolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2 hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 397-404.
- Nolan ME. Anticipatory guidance for parents of Prader-Willi children. *Pediatr Nurs.* 2003; 29: 427-430.
- Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, Moldawer LL. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock.* 2005; 23: 488-93.
- Okosieme OE, Parkes AB, Premawardhana LD, Thomas AW, Evans LM, Lazarus JH. Peripheral cytokine expression in autoimmune thyroiditis: effects of in vitro modulation by rosiglitazone and dexamethasone. *Thyroid.* 2006; 16: 953-60.

- Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Moderate resistance training and vascular health in overweight women. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38: 1558-64.
- Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31: 996-1003.
- Ortenblad N, Madsen K, Djurhuus MS. Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans. *Am J Physiol.* 1997; 272: 258-263.
- Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol.* 1999; 515: 287-91.
- Ozbay B, Dulger H. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise, and smoking. *Tohoku J Exp Med.* 2002; 197: 119-124.
- Paccaud F, Schluter-Fasmeyer V, Wietlisbach V, Bovet P. Dyslipidemia and abdominal obesity: an assessment in three general populations. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53: 393-400.
- Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 69: 29-35.
- Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol.* 2001; 536: 329-37.
- Pena AS. Contribution of genetics to a new vision in the understanding of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 4784-7.
- Petridou A, Chatzinikolaou A, Fatouros I, Mastorakos G, Mitrakou A, Chandrinou H, Papassotiriou I, Mougios V. Resistance exercise does not

- affect the serum concentrations of cell adhesion molecules. *Br J Sports Med.* 2007; 41: 76-9;
- Pritchett AM, Foreyt JP, Mann DL. Treatment of the metabolic syndrome: the impact of lifestyle modification. *Curr Atheroscler Rep.* 2005; 7:95-102.
- Ramsey JJ, Harper ME, Humble SJ, Koomson EK, Ram JJ, Bevilacqua L, et al. Influence of mitochondrial membrane fatty acid composition on proton leak and H₂O₂ production in liver. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2005; 140: 99-108.
- Ramirez-Lopez G, Gonzalez-Villalpando C, Sanchez-Corona J, Salmeron-Castro J, Gonzalez-Ortiz M, Celis-de la Rosa A, et al. Weight, physical activity, and smoking as determinants of insulinemia in adolescents. *Arch Med Res.* 2001; 32: 208-213.
- Ramos F, Baglivo HP, Ramirez AJ, Sanchez R. The metabolic syndrome and related cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep.* 2001; 3: 100-6.
- Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-1607.
- Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J, Malester B, Schmidt SD, Thomas-Bryant T, et al. A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2001; 8: 890-899.
- Remacle J, Lambert D, Raes M, Pigeolet E, Michiels C, Toussaint D. Importance of various antioxidant enzymes for cell stability. *Biochem J.* 1992; 286: 41-46.
- Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek R, et al. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1194-9.

Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol level in the prediction of first cardiovascular event. N Engl J Med. 2002; 347: 1557-1565.

Ring-Dimitriou S, Paulweber B, von Duvillard SP, Stadlmann M, Lemura LM, Lang J, Muller E. The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome. Eur J Appl Physiol. 2006

Rose MA, Schubert R, Schmitt-Grohe S, Reichenbach J, Zielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. Laryngoscope. 2006; 116: 239-44.

Rosety-Rodriguez M, Rosety MA, Rosety JM, Meletis J, Gomez F, Ordoñez FJ. A 12-week aerobic training program improved proinflammatory biomarkers in young adults with metabolic syndrome. Eur J Clin Invest. 2007; 37: 1-14

Rosety-Rodriguez M, Roseta I, Macias IM, Fornieles G, Gomez F, Ordonez FJ. A 12-week aerobic training program reduced serum C-reactive protein in women with metabolic syndrome. Arch Hellen Med. 2008; 25: 363-366

Rosety-Rodriguez M, Rosety I, Gomez F, Meletis J, Ordoñez FJ. Regular exercise reduced plasmatic levels of IL-6 in women with metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2008; 9: 99-100

Ryan A, Nicklas BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese premenopausal women obese sedentary men Diabetes Care. 2004; 27: 1699-1705.

Sakamoto S. Exercise therapy for obese impaired glucose tolerance patients. Nippon Rinsho. 2005; 63: 517-20.

- Scheett TP, Nemet D, Stoppani J. The effect of endurance-type exercise training on growth mediators and inflammatory cytokines in prepubertal and early pubertal males. *Pediatr Res.* 2002; 52: 491-497.
- Seidell JC, Han TS, Feskens EJM, Lean MEJ. Narrow hips and broad waist circumferences independently contribute to increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1997a; 242: 401-406.
- Seidell JC, Cigolini M, Deslypere JP, Charzewska J, Ellsinger BM, Cruz A. Body fat distribution in relation to physical activity and smoking habits in 38-year-old European men. The European fat distribution study. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133: 257-265.
- Seidell JC, Bouchard C. Visceral fat in relation to health: is it a major culprit or simply an innocent bystander? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21: 626-631.
- Serrano M. The metabolic syndrome: a modern variant of stress-related disease?. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58: 768-771.
- Siegel AJ, Stec JJ, Lipinska I, Van Cott EM, Lewandrowski KB, Ridker PM, Tofler GH. Effect of marathon running on inflammatory and hemostatic markers. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 918-20.
- Silverthorn KH, Hornak JE. Beneficial effects of exercise on aerobic capacity and body composition in adults with Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard.* 1993; 97: 654-658.
- Skrha J, Kunesova M, Hilgertova J, Weiserova H, Krizova J, Kotrlikova E. Short-term very low calorie diet reduces oxidative stress in obese type 2 diabetic patients. *Physiol Res.* 2005; 54: 33-39.
- Smutok MA, Reece C, Kokkinos PF, Farmer C, Dawson P, Shulman R, et al. Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middle-aged men at high risk for coronary heart disease. *Metabolism.* 1993; 42: 177-184.

- Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome, *Obes Res*. 2004; 12: 180–186.
- Srinivas K, Bhaskar MV, Aruna Kumari R, Nagaraj K, Reddy KK. Antioxidants, lipid peroxidation and lipoproteins in primary hypertension. *Indian Heart J*. 2000; 52: 285-288.
- Stay HC. Evolution and progresión of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Atherosclerosis*. 1989; 9: 19-32.
- Steinberger J. Modest lifestyle intervention attenuates the inflammatory state in children. *J Pediatr*. 2005; 146: 308-9.
- Stewart KJ, DeRegis JR, Turner KL, Bacher AC, Sung J, Hees PS et al. Usefulness of anthropometrics and dual-energy x-ray absorptiometry for estimating abdominal obesity measured by magnetic resonance imaging in older men and women. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003; 23: 109-114.
- Stewart KJ, Bacher AC, Turner K, Lim JG, Hees PS, Shapiro EP, Tayback M, Ouyang P. Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults. *Am J Prev Med*. 2005; 28: 9-18.
- Sutherland G, Couch MA, Iacono T. Health issues for adults with developmental disability. *Res Dev Disabil*. 2002; 23: 422-445.
- Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics*. *Exerc Immunol Rev*. 2002; 8: 6-48.
- Tan W, Yeung ES. Simultaneous determination of enzyme activity and enzyme quantity in single human erythrocytes. *Anal Biochem*. 1995; 226: 74-79.
- Tedgui A, Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*. 2001; 88: 877–87.

- Teh BH, Pan WH, Chen CJ. The reallocation of body fat toward the abdomen persists to very old age, while body mass index declines after middle age in Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20: 683-687.
- Tolfrey K, Jones AM, Campbell IG. Lipid-lipoproteins in children: an exercise dose-response study. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 418-427.
- Tomiyama H, Koji Y, Yambe M. Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with the metabolic syndrome, *Hypertension*. 2005; 45: 997-1003.
- Townsend KP, Pratico D. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FASEB J*. 2005; 19: 1592-601.
- Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 348-356.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2599-608.
- Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149: 1085-1091.
- Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, Patel R, Pattison J, Miller E, et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 360-370.
- Uo HK, Yen CJ, Chen JH, Yu YH, Bean JF. Association of cardiorespiratory fitness and levels of C-reactive protein: Data from the

- National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Int J Cardiol.* 2006; 44: 304-12.
- Valkov J, Matev T, Hristov I. Relationship between somatotype and some risk factors for ischemic heart disease. *Folia Med (Plovdiv).* 1996; 38: 17-21.
- Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes* 1993; 17: 187-96.
- Van Dielen FM, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4062-8.
- Wadden TA, Stunkard AJ. Social and psychological consequences of obesity. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 1062-1067.
- Walton, C, Lees, B, Crook, D, Worthington, M, Godsland, IF, Stevenson, JC. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age *Am J Med.* 1995; 99: 459-464.
- Weisman D, Hakimian E, Ho GJ. Interleukins, inflammation, and mechanisms of Alzheimer's disease. *Vitam Horm.* 2006; 74: 505-30.
- Weight LM, Alexander D, Jacobs P. Strenuous exercise: analogous to acute phase response?. *Clin Sci (Lond).* 1991; 81: 677-681.
- Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis.* 2002; 161: 233-42.

- Wiklund O, Mattson-Hultén L, Hurt-Camejo E, Oscarsson J. Effects of simvastatin and atorvastatin on inflammation markers in plasma. *J Intern Med.* 2002; 251: 338–47.
- Wind WM, Schwend RM, Larson J. Sports for the physically challenged child. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004; 12: 126-137.
- Wind WM, Schwend RM, Larson J. Sports for the physically challenged child. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004; 12: 126-137.
- Wolf AM. What is the economic case for treating obesity? *Obes Res.* 1998; 1: 2-7.
- Worch A. La femme e le sport. *Med Sport.* 1974; 4:
- Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, Asahi M, Kuzuya T, Hori M. Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *J Exp Med.* 1999; 189: 1699-1706.
- Yatagi T, Nishida Y, Nagasaka S, Nakamura T, Tokutama K, Shindo M, Tanaka S. Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men. *Endocr J.* 2003; 50: 233-238.
- Yim MB, Chock PB, Stadtman ER. Enzyme function of copper, zinc superoxide dismutase as a free radical generator. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 4099-4105.
- Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 972-979
- Zar JH. Biostatistical analysis. Englewood Cliffs; Prentice Hall: 1999.